



Universidad Pública de Navarra  
Nafarroako Unibertsitate Publikoa

# Alquilación de Friedel-Crafts entre indol y $\alpha'$ -hidroxienonas catalizada por ácidos de Brønsted quirales

**Máster en Química Sintética e Industrial**

Trabajo de Fin de Máster

**Autor:** Beñat Lorea Revilla

**Dirigido por:** Dr. Jesús María García Castillo

Pamplona, septiembre de 2019

## ABREVIATURAS/ ACRÓNIMOS

AcOEt	Acetato de etilo
Ar	Arilo
BINOL	Binaftol
Bn	Bencilo
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonil
<sup>i</sup> Bu	<i>iso</i> -Butilo
<sup>t</sup> Bu	<i>terc</i> -Butilo
cat.	Cantidad catalítica
d	Doblete
DCE	Dicloroetano
dd	Doble doblete
DMAP	N,N-dimetilaminopiridina
Ed.	Editor
e.e.	Exceso enantiomérico
Et	Etilo
Et <sub>2</sub> O	Éter etílico
EtOH	Etanol
g	Gramo
h	Hora
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
m	multiplete
M	Molar
Me	Metilo
MeOH	Metanol
MHz	Megahercios
min.	Minutos
mL	Mililitros
mmol	Milimol
% mol	Porcentaje en moles
N	Normal
Naft	Naftilo

Ph	Fenilo
<i>i</i> Pr	<i>Iso</i> -Propilo
Rdto.	Rendimiento
RMN	Resonancia magnética nuclear
s	Singlete
t	Triplete
t.a.	Temperatura ambiente
THF	Tetrahidrofurano
TMEDA	<i>N, N, N', N'</i> -tetrametiletilendiamina



## Índice

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN .....	1
1. Introducción .....	2
1.1 Quiralidad.....	2
1.2 Métodos de obtención de compuestos enantioméricamente puros.....	3
1.3 Catálisis asimétrica.....	4
1.4 Organocatálisis enantioselectiva .....	5
1.5 Catálisis mediante ácidos de Brønsted .....	8
1.5.1 Catálisis sobre compuestos carbonílicos simples.....	11
1.6 Objetivos.....	17
CAPÍTULO 2: RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	20
2. Resultados y discusión.....	21
2.1 Síntesis de $\alpha'$ -hidroxienonas .....	21
2.2 Síntesis y prueba de ácidos de Brønsted como catalizadores.....	22
2.3 Análisis del efecto de la sustitución de las $\alpha'$ -hidroxienonas.....	33
CAPÍTULO 3: CONCLUSIONES .....	35
3. Conclusiones.....	36
CAPÍTULO 4: PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL.....	37
4. Procedimiento experimental.....	38
4.1 Técnicas y materiales.....	38
4.1.1 Cromatografía.....	38
4.1.2 Resonancia Magnética Nuclear .....	38
4.1.3 Disolventes y reactivos .....	38
4.2 Procedimiento .....	39
4.2.1 Síntesis de los ácidos de Brønsted.....	39
4.2.2 Síntesis de $\alpha'$ -hidroxienonas .....	48
4.2.3 Procedimiento en las reacciones enantioselectivas.....	52
4.3 Espectros de $^1\text{H}$ – RMN, $^{13}\text{C}$ – RMN y cromatogramas de HPLC.....	55

## CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

# 1. Introducción

## 1.1 Quiralidad

La quiralidad se define como la propiedad de una molécula de ser no-superponible con su imagen especular (Figura 1)<sup>1</sup>. Dicha propiedad la presentan los enantiómeros, un subgrupo de estereoisómeros. Esta característica molecular confiere ciertas propiedades, como la rotación del plano de la luz polarizada (actividad óptica) e importantes diferencias en cuanto a su actividad biológica<sup>2</sup>.

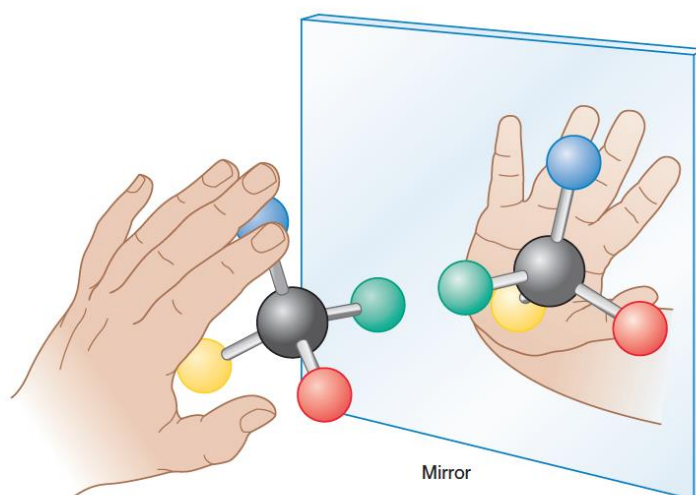


Figura 1: Ejemplo de molécula quiral, junto al muy utilizado ejemplo de la mano.

En cuanto a la diferencia en la actividad biológica, se ha de precisar que en general los productos naturales se encuentran en forma enantioméricamente pura, como es el caso de los aminoácidos o de los carbohidratos. Por otra parte, el 56% de los fármacos producidos a nivel mundial presentan quiralidad; si bien el 88% se comercializan como racematos, su actividad se debe principalmente a uno de los dos enantiómeros<sup>2</sup>. Esta diferencia de actividad biológica despertó el interés sobre las posibilidades de síntesis de productos enantioméricamente puros.

<sup>1</sup> S. Obara, D.K. Egan, *Pharmacology and Physiology for Anesthesia*. Elsevier, **2019**.

<sup>2</sup> L.A. Nguyen, H. He, C. Pham-Huy, *Int. J. Biomed. Sci.* **2006**, 2, 85 – 100.

## 1.2 Métodos de obtención de compuestos enantioméricamente puros

El estudio de los procesos de obtención de compuestos enantioméricamente puros (EPCs) ha sufrido un gran avance en los últimos años, desarrollándose diferentes posibilidades que se esquematizan a continuación (Figura 2)<sup>3</sup>.

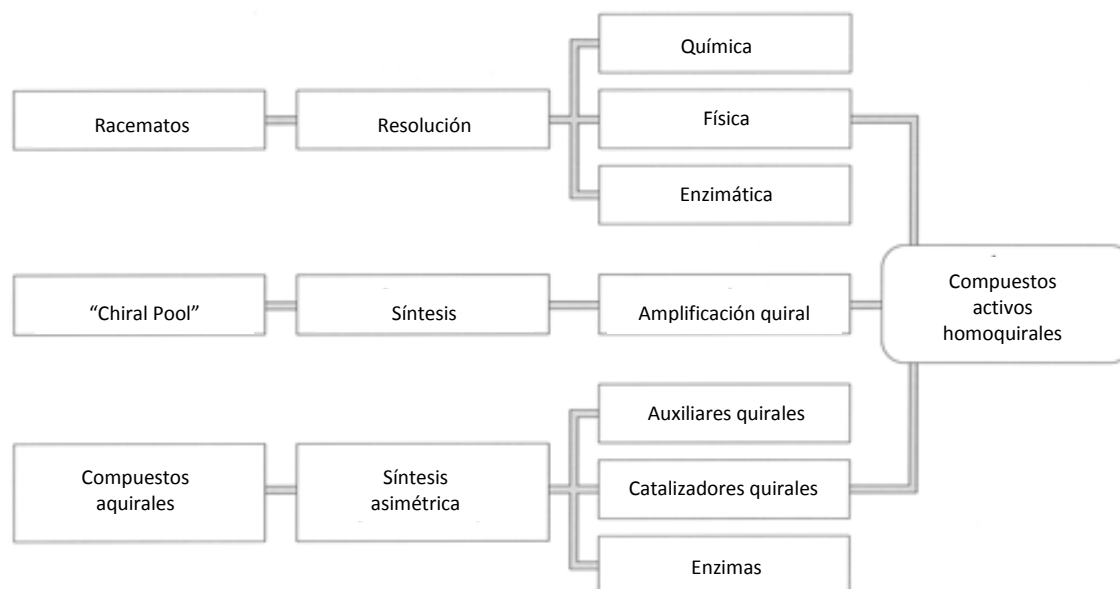


Figura 2: Esquema de los diferentes mecanismos de obtención de EPCs.

Como se puede observar en la figura, la estrategia a seguir para la obtención de compuestos ópticamente activos dependerá de la naturaleza del compuesto de partida.

La resolución de racematos aparece como la solución – a priori – más sencilla. Consiste en separar, mediante interacción (química o física) con un compuesto enantioméricamente puro, uno de los dos enantiómeros presentes en la mezcla racémica. Su principal problema reside en que su rendimiento máximo es del 50%. Sin embargo, mediante la resolución quiral dinámica – técnica de reciente desarrollo – se consiguen mayores rendimientos a través de la racemización simultánea del enantiómero no deseado<sup>4</sup>.

<sup>3</sup> G. Beck, *Synlett*. **2002**, 6, 837 – 850.

<sup>4</sup> N.G. Anderson, *Org. Process Res. Dev.* **2005**, 9, 800 – 813.



A diferencia de los procesos resolutivos, existen dos métodos para obtener EPCs como productos de la reacción. El primero, denominado en el esquema “Chiral Pool”, consiste en utilizar como productos de partida de la síntesis, productos naturales enantioméricamente puros los cuales se encargan de inducir la quiralidad en los productos finales. Es decir, estos EPCs son transformados a lo largo del proceso hasta el producto final, manteniendo la pureza enantiomérica.

Finalmente, se presenta la estrategia de la síntesis asimétrica, que a su vez se divide en dos opciones: el empleo de auxiliares quirales y la catálisis asimétrica.

En la estrategia que emplea auxiliares quirales, un compuesto quiral se une covalentemente a uno de los reactivos provocando la estereoselección en la reacción. Una vez conseguido el objetivo, el auxiliar quiral se elimina del producto, pudiendo ser recuperado. Para ello, el auxiliar quiral debe reunir diferentes características, como son: que proporcione una alta diastereoselectividad de la reacción y que el desanclaje del mismo se pueda realizar en condiciones suaves sin que se produzca racemización.<sup>5</sup>

Por último, una de las estrategias más utilizadas en las últimas décadas para la obtención de EPCs es la catálisis asimétrica que se comenta a continuación.

### 1.3 Catálisis asimétrica

La catálisis asimétrica es el método de generación de EPCs que mayor interés ha suscitado en los últimos tiempos. En este método, se emplean cantidades muy limitadas de un catalizador enantiopuro con el objetivo de controlar la estereoselectividad de la reacción. El empleo de dicho catalizador en cantidades subestequiométricas facilita, además, los pasos de purificación posteriores<sup>6</sup>.

Este método posee diferentes variantes, que se resumen en el esquema presentado a continuación (figura 3):

---

<sup>5</sup> M. Christmann, S. Bräse, *Asymmetric Synthesis: The Essentials*. Wiley-VCH, **2007**.

<sup>6</sup> V. Caprio, J.M.J. Williams, *Catalysis in Asymmetric Synthesis*. Wiley-VCH, **2009**.

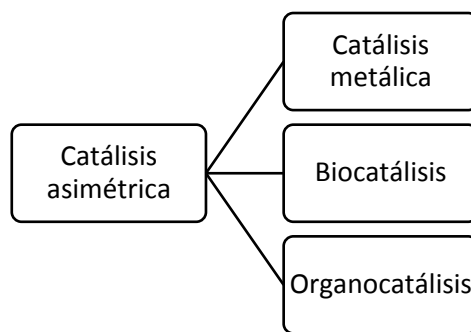


Figura 3: Diferentes variantes de la catálisis asimétrica.

Como se puede deducir de la figura, las principales diferencias entre los tipos de catálisis asimétrica presentados residen en la naturaleza del catalizador:

- En la catálisis metálica, uno de los métodos de catálisis más extendidos, se emplean habitualmente complejos de metales pesados con ligandos quirales. En estos complejos normalmente se emplean como ligandos quirales moléculas  $\sigma$ -dadoras o  $\pi$ -dadoras.<sup>7</sup>
- En la biocatálisis se emplean, generalmente, enzimas como moléculas inductoras de quiralidad. Estas biomoléculas presentan una serie de ventajas, entre las que se encuentra la generación de altas conversiones y enantioselectividades. Es por ello que en los últimos tiempos ha sido implantado a nivel industrial un amplio catálogo de métodos biocatalíticos.<sup>8</sup>
- Finalmente en la organocatálisis, moléculas orgánicas quirales de peso molecular relativamente pequeño se emplean como catalizadores de reacciones orgánicas enantioselectivas. Este concepto se desarrollará de forma más extensa en el siguiente apartado.

#### 1.4 Organocatálisis enantioselectiva

La organocatálisis ha experimentado un gran desarrollo en las últimas décadas, debido en gran parte a una serie de ventajas con respecto a sus competidoras, la

<sup>7</sup> M. Nógrádi, L. Poppe, J. Nagy, G. Hornyánszky, Z. Boros, *Stereochemistry and Stereoselective Synthesis: An Introduction*. Wiley-VCH, **2016**.

<sup>8</sup> I. Ojima, *Catalytic Asymmetric Synthesis*. Wiley-VCH, **2010**.

biocatálisis y la catálisis metálica: la facilidad experimental con que se lleva a cabo este tipo de reacciones, su bajo coste y su tolerancia con respecto al aire y la humedad. Por otra parte, el hecho de que gran parte de los organocatalizadores provengan de productos naturales los hace, en general, baratos y ecológicos. Estos aspectos despertaron el interés por ellos tanto a nivel de investigación como en la producción de compuestos ópticamente activos a nivel industrial, puesto que con su uso se eliminaban los problemas de toxicidad que conllevaba el empleo de catalizadores metálicos.<sup>9</sup>

En estos últimos años de desarrollo, se han podido clasificar los diferentes procesos organocatalíticos en grupos según su modo de actuación:

1. Organocatálisis covalente: la característica común de los diferentes mecanismos que tienen lugar en este tipo de catálisis es la unión covalente entre el sustrato y el catalizador. En esta categoría destacan dos variantes de la aminocatálisis: la catálisis vía enamina y la catálisis vía iminio (figura 4).

En el primer caso, se emplea una amina como catalizadora de una reacción sobre un compuesto carbonílico, mediante condensación de ambos; esto genera un ión iminio a partir del cual se genera la enamina, que facilita el ataque del electrófilo.

En el caso de la catálisis vía iminio, también se parte de la condensación de la amina empleada con un compuesto carbonílico para generar un ión iminio; sin embargo, al emplearse compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados, el ataque del nucleófilo se produce directamente sobre el ión iminio debido al aumento de la electrofilia del compuesto carbonílico.<sup>8,9</sup>

---

<sup>9</sup> R. Rios, *Stereoselective Organocatalysis*. Wiley-VCH, 2013.

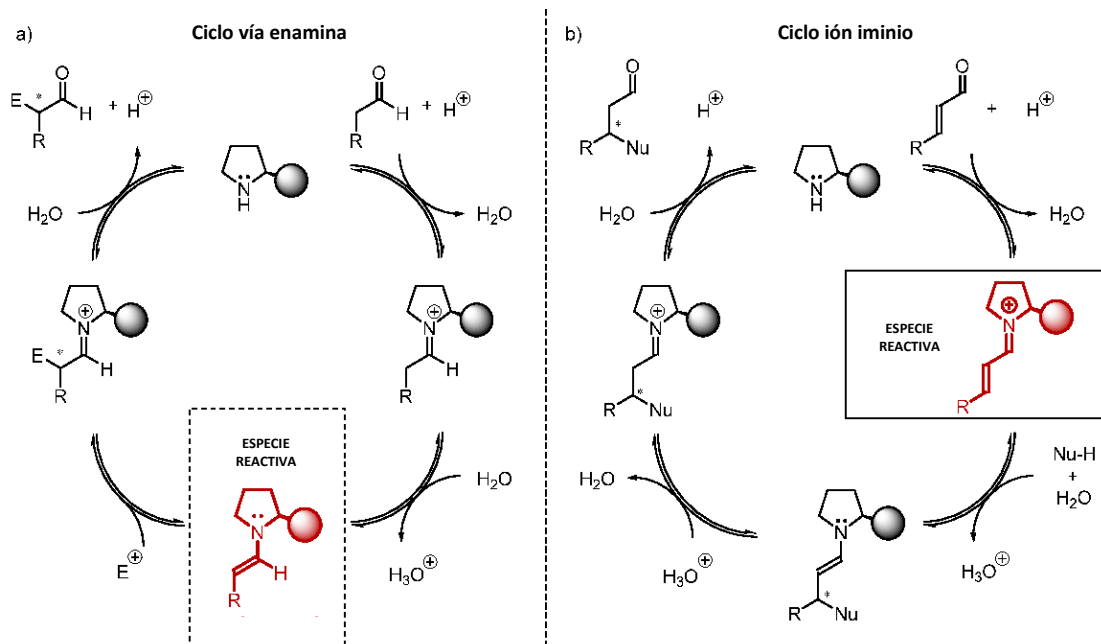


Figura 4: Ciclos catalíticos de las dos vías de catálisis covalente nombradas.

2. Organocatálisis no covalente: la mayor parte de los catalizadores recogidos en este apartado actúan por donación, abstracción o compartición de protones (excepto aquellos empleados en "Asymmetric Counteranion Directed Catalysis" (ACDC), en los que se emplean ácidos o bases diferentes al catalizador para provocar la protonación o desprotonación del sustrato. Normalmente, en este tipo de catálisis se forma un aducto durante la transmisión del protón que determina la estereoquímica inducida en el producto final.

Hay que tener en cuenta que ningún método catalítico se ha de clasificar como única y exclusivamente perteneciente a una de estas dos categorías. El conocimiento de los mecanismos actuantes todavía es limitado y la mayor parte de los datos provienen de cálculos computacionales. Actualmente se postula que la mayoría de los catalizadores actúan de forma mixta.<sup>9</sup>

Uno de los métodos incluidos dentro de la organocatálisis no covalente para la obtención de EPCs es el empleo de ácidos de Brønsted como catalizadores. Entre este

tipo de catalizadores destacan los ácidos fosfóricos derivados del BINOL (figura 5)<sup>10</sup> desarrollados inicialmente por Akiyama<sup>11</sup> y Uruguchi y Terada<sup>12</sup>, Estas especies reúnen algunas características que los convierten en organocatalizadores efectivos:

1. Alta acidez, que permite protonar una gran variedad de sustratos.
2. El átomo de oxígeno del doble enlace P=O del ácido fosfórico les permite actuar, al mismo tiempo, como base de Lewis.
3. Ofrecen la posibilidad de incorporar grupos voluminosos en posiciones *orto* del resto binaftilo, lo que permite aumentar su impedimento estérico con objeto de inducir una mayor estereoselectividad.

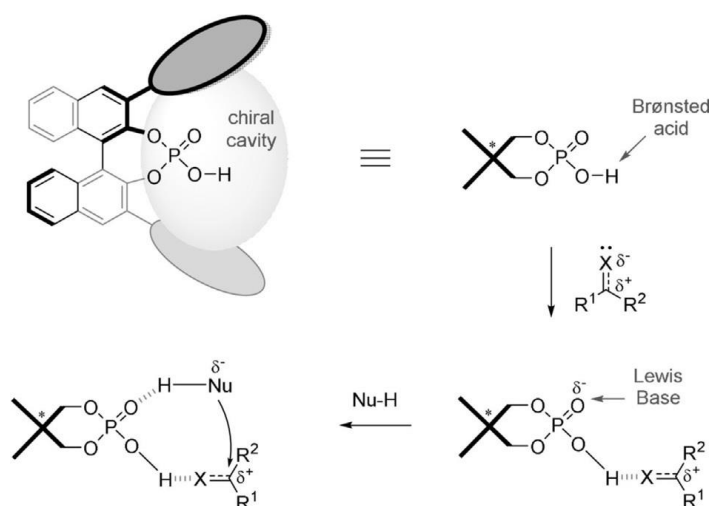


Figura 5: Estructura general y modos de actuación de ácidos fosfóricos derivados del BINOL en reacciones de adición 1,2.

Por las razones esgrimidas, estas especies han despertado un gran interés y copan un buen número de las investigaciones actuales acerca de organocatálisis enantioselectiva.

### 1.5 Catálisis mediante ácidos de Brønsted

Como ya se ha comentado en el apartado anterior, entre este tipo de catalizadores destacan fundamentalmente los ácidos fosfóricos derivados del binol, aunque existen otros derivados del mismo cuya mayor acidez les permite actuar con

<sup>10</sup> J. Merad, C. Lalli, G. Bernadat, J. Maury, G. Masson, *Chem. Eur. J.* **2018**, 24, 3925 – 3943.

<sup>11</sup> T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1566 – 1568.

<sup>12</sup> D. Uruguchi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5356 – 5357.

más eficacia (por ejemplo, fosforamidas, disulfonimidas, etc.) (figura 6). Se ha demostrado que estas especies actúan de forma bifuncional: mediante donación o compartición de sus protones ácidos y actuando además como bases de Lewis debido a la utilización de los pares de electrones no enlazantes pertenecientes a los átomos de oxígeno que participan en el enlace P=O o bien S=O.<sup>13</sup>

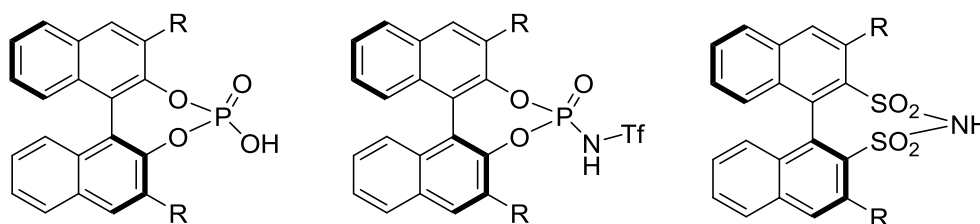


Figura 6: Estructuras genéricas de ácidos de Brønsted derivados del binol.

La efectividad de este tipo de catalizadores en una reacción depende tanto de su naturaleza bifuncional como de la acidez que presenten. Por otra parte, su capacidad para inducir quiralidad está provocada por la reducida movilidad conformacional del resto binaftilo, así como por la voluminosidad de los sustituyentes presentes en las posiciones 3 y 3' del mismo, que generan una especie de “bolsillo quiral”.<sup>8, 9, 13</sup>

Este mecanismo de catálisis, como se ha explicado anteriormente, fue desarrollado a partir del descubrimiento de la actividad catalítica de ciertos ácidos fosfóricos de Brønsted derivados del binol, quedando éstos como la referencia en la categoría. Estos catalizadores se emplean principalmente en la activación de sustratos que contienen grupos nitrogenados y que actúan como electrófilos en determinadas reacciones.

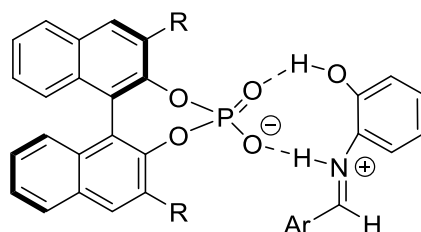


Figura 7: Ejemplo de catálisis mediante un ácido de Brønsted en una reacción en la que participa una imina como electrófilo.<sup>15</sup>

<sup>13</sup> T. Akiyama, K. Mori, *Chem. Rev.* **2015**, 115, 9277 – 9306.

De esta forma, se consiguió desarrollar este tipo de catálisis enantioselectiva para adiciones nucleófilas de aldiminas<sup>11</sup>, reacciones de Diels-Alder sobre las propias aldiminas<sup>14</sup>, reacciones de aza-Friedel-Crafts<sup>15</sup>, etc.

Otros ácidos fosfóricos quirales han sido recientemente preparados para ser utilizados en este tipo de catálisis (figura 8).

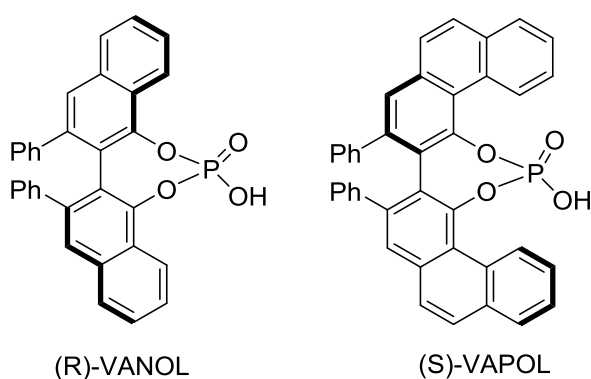


Figura 8: Algunos de los nuevos catalizadores sintetizados.

En los últimos años se ha llevado a cabo la preparación y empleo de estructuras derivadas del binol con una mayor variedad funcional, mayor acidez y características diferentes a los ácidos fosfóricos empleados hasta entonces lo cual ha permitido ampliar la aplicabilidad de este tipo de catálisis (figura 9).<sup>16</sup>

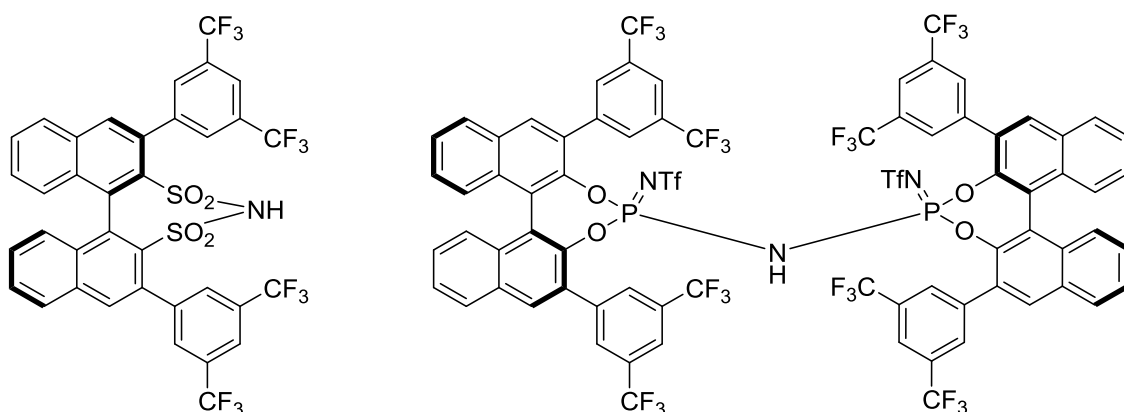


Figura 9: Algunas de las estructuras con mayor diversidad funcional desarrolladas.

<sup>14</sup> T. Akiyama, Y. Tamura, J. Itoh, H. Morita, K. Fuchibe, *Synlett* **2006**, 1, 141 – 143.

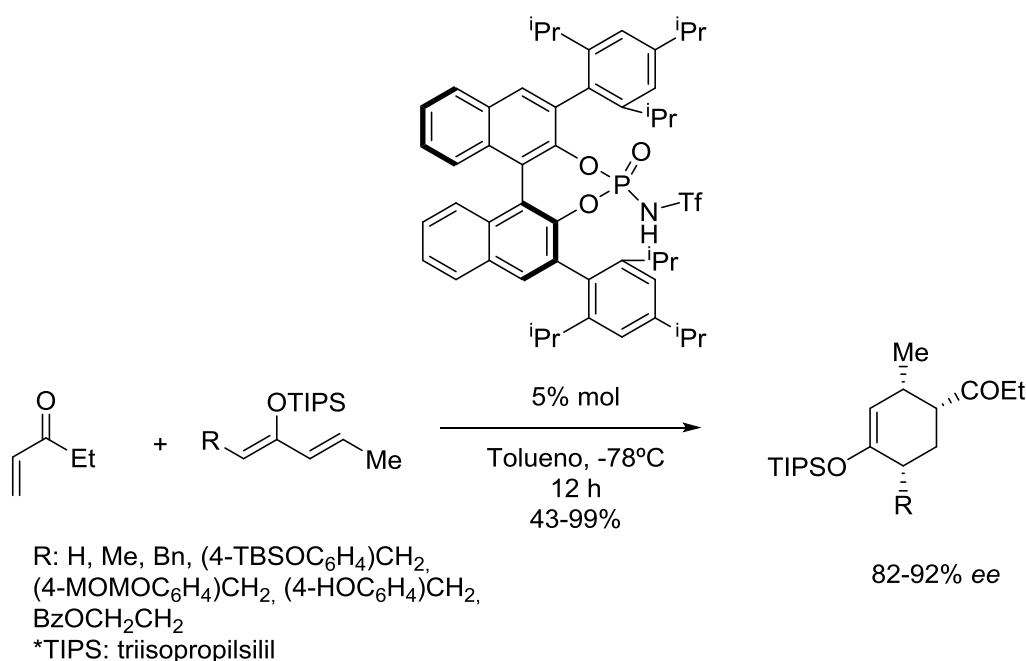
<sup>15</sup> M. Terada, K. Sorimachi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 292 – 293.

<sup>16</sup> a) Y. Chen, S. Yekta, A.K. Yudin, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3155 – 3211. b) A.G. Doyle, E.N. Jacobsen, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5713 – 5743. c) T. Akiyama, K. Mori, *Chem. Rev.* **2015**, 115, 9277 – 9306.

### 1.5.1 Catálisis sobre compuestos carbonílicos simples

Ácidos de Brønsted más fuertes que los ácidos fosfóricos, como las N-triflilfosforamidas, han sido empleados en reacciones en las que intervienen como electrófilos compuestos carbonílicos simples, como cetonas o aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados<sup>17</sup>.

Así, Yamamoto y colaboradores llevaron a cabo la reacción de Diels-Alder entre cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas y sililoxidienos utilizando como catalizador una N-triflilfosforamida derivada del binol obteniendo en general altos rendimientos y elevadas enantioselectividades<sup>18</sup> (esquema 1).



Esquema 1: Reacción entre enonas y sililoxidienos catalizada por una N-triflilfosforamida.

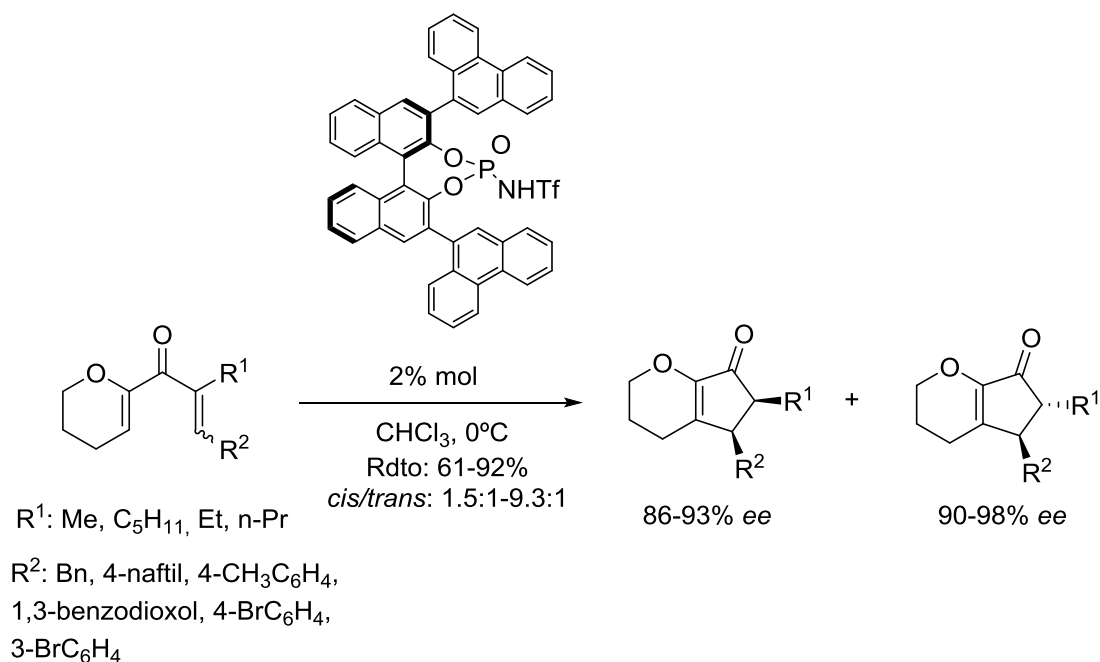
Rueping y colaboradores<sup>19</sup> estudiaron la reacción de Nazarov empleando divinilcetonas. Para llevar a cabo la reacción electrocíclica emplearon igualmente una N-triflilfosforamida como catalizador. Los rendimientos fueron elevados, consiguiendo además altos excesos enantioméricos para los dos diastereómeros *cis* y *trans* obtenidos (esquema 2).

<sup>17</sup> M. Rueping, B.J. Nachtsheim, W. Ieawsuwan, I. Atodiresei, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6706 – 6720.

<sup>18</sup> D. Nakashima, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9626 – 9627.

<sup>19</sup> M. Rueping, W. Ieawsuwan, A. P. Antonchick, B. J. Nachtsheim, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2097 – 2100.

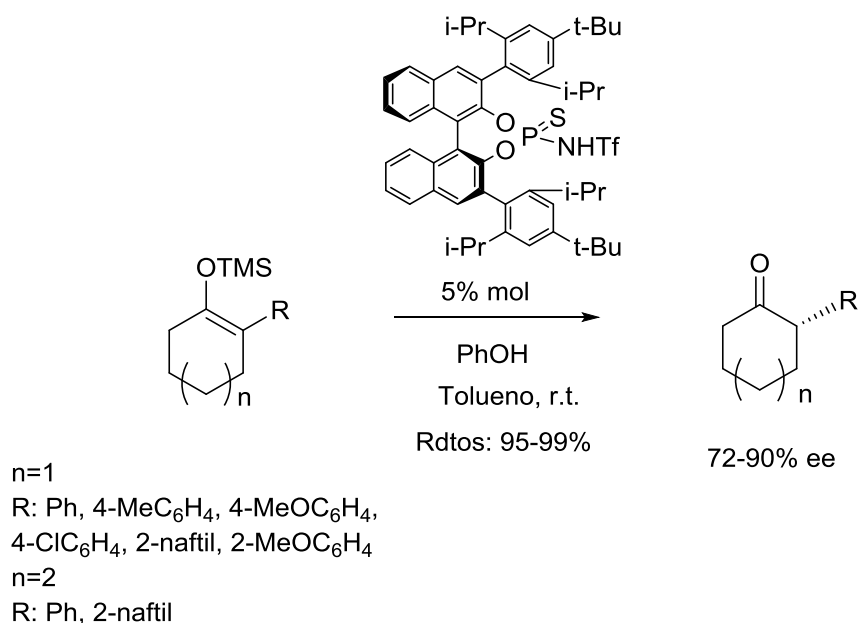




Esquema 2: Reacción de Nazarov catalizada por un ácido de Brønsted.

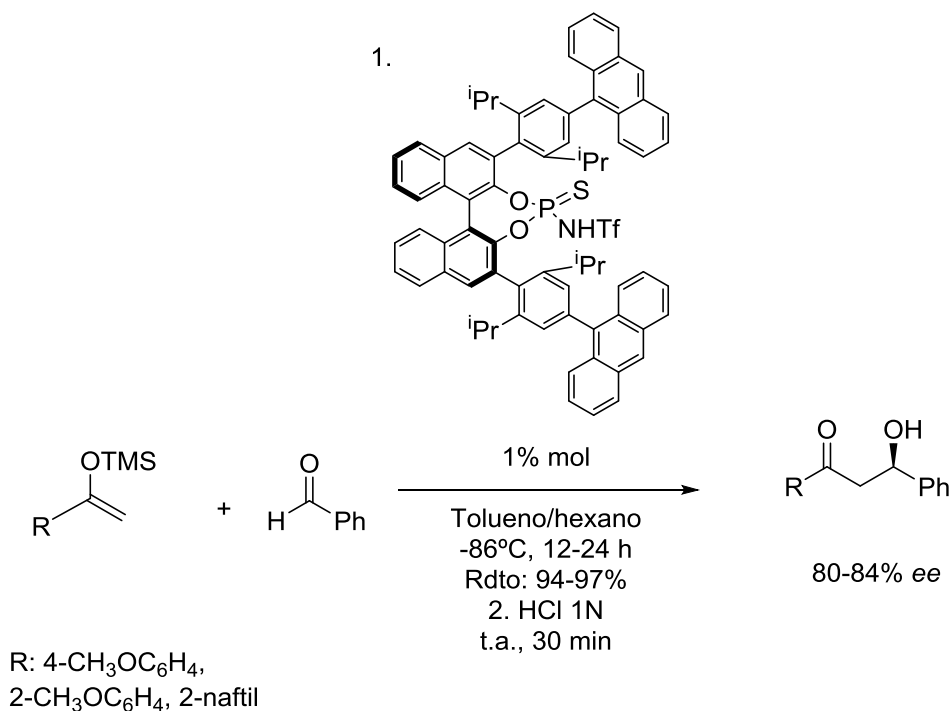
La protonación enantioselectiva de silil enol éteres (esquema 3)<sup>20</sup> también fue estudiada utilizando ácidos de Brønsted como catalizadores. En este caso, el interés reside en la sencillez de esta reacción como proceso de obtención de compuestos carbonílicos  $\alpha$ -sustituídos quirales, que hasta ahora había sido realizada de forma asimétrica mediante catálisis enzimática o combinando ácidos de Brønsted con ácidos de Lewis, por lo que su realización a través de procesos organocatalíticos resultó ser de gran interés.

<sup>20</sup> C.H. Cheon, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 9246 – 9247.



Esquema 3: Protonación organocatalítica de silil enol éteres.

La reacción de Mukaiyama, ampliamente desarrollada utilizando catálisis metálica, ha sido igualmente estudiada mediante el empleo de ácidos de Brønsted. Enol éteres de trimetilsililo reaccionaron con aldehídos en presencia de un fosforamidotioato derivado del binol, obteniendo los correspondientes aldoles con excelentes rendimientos y elevadas relaciones enantioméricas (esquema 4)<sup>21</sup>.

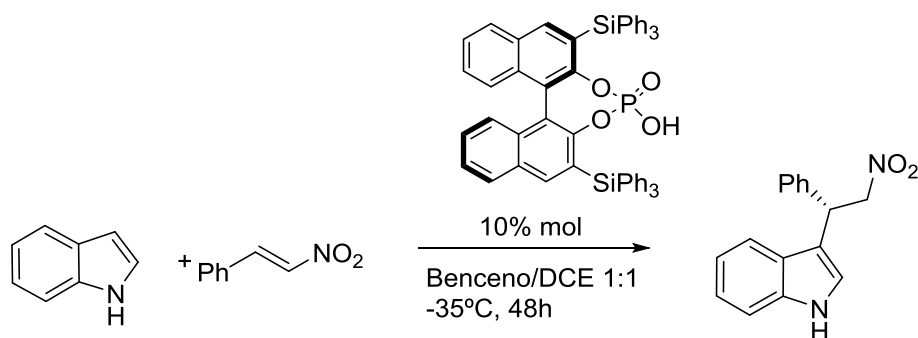


Esquema 4: Reacción de Mukaiyama entre enol éteres de trimetilsililo y aldehídos aromáticos catalizada por un ácido de Brønsted quiral.

<sup>21</sup> C.H. Cheon, H. Yamamoto, *Org. Lett.* **2010**, 12, 2476 – 2479.

Otra reacción de gran interés para la formación de enlaces carbono-carbono es la reacción de Friedel-Crafts. Dicha reacción ha sido ampliamente desarrollada en catálisis asimétrica utilizando catalizadores metálicos y empleando derivados del indol como dadores e iminas, compuestos carbonílicos y sistemas  $\alpha,\beta$ -insaturados como aceptores<sup>22</sup>. Igualmente, aunque menos frecuentemente, han sido utilizados pirroles y otros derivados aromáticos en este tipo de reacción.

La reacción de Friedel-Crafts organocatalítica fue inicialmente llevada a cabo entre el indol y nitroalquenos como aceptores ya que los productos obtenidos presentaban estructuras que se encontraban en multitud de compuestos bioactivos (esquema 5).<sup>23</sup>



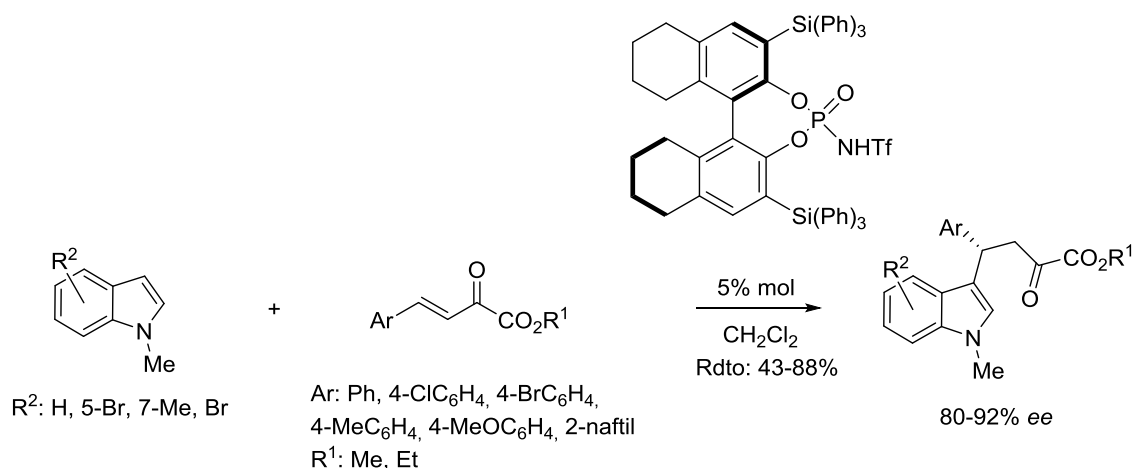
Esquema 5: Reacción de Friedel-Crafts organocatalítica entre el indol y un nitroalqueno.

Posteriormente se consiguió llevar a cabo esta reacción empleando  $\alpha$ -cetoésteres  $\beta,\gamma$ -insaturados<sup>24</sup> utilizando N-trifilfosforamidas derivadas del binaftol como catalizadores. Los rendimientos obtenidos estuvieron comprendidos entre el 43 y el 88%, siendo los excesos enantioméricos excelentes (80-92%) (esquema 6). Este proceso constituyó el primer ejemplo de reacción de Friedel-Crafts organocatalítica usando compuestos carbonílicos insaturados.

<sup>22</sup> M. Bandini, A. Umani-Ronchi, *Catalytic Asymmetric Friedel-Crafts Alkylations*. Wiley-VCH, **2009**.

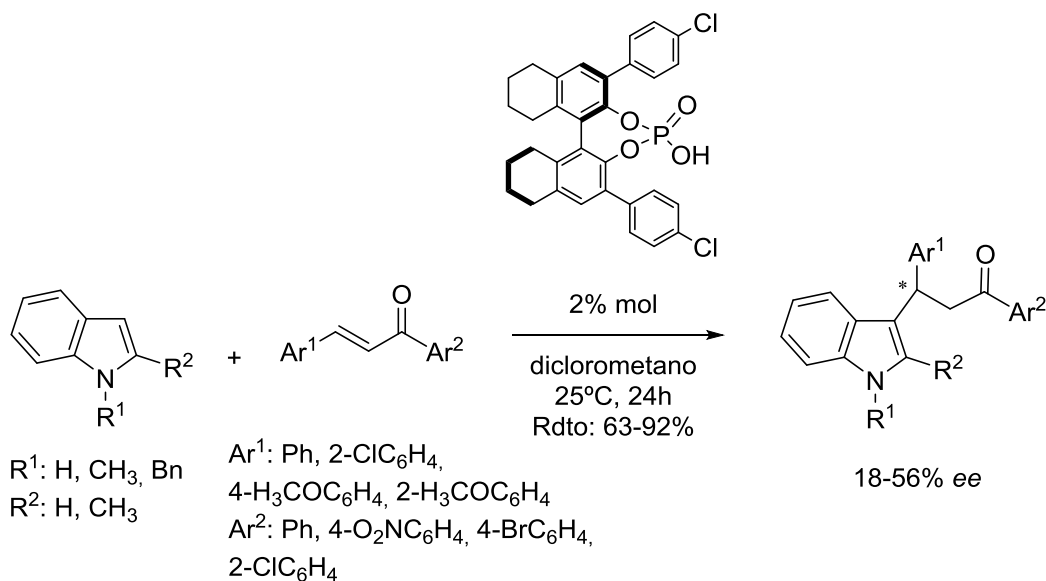
<sup>23</sup> J. Itoh, K. Fuchibe, T. Akiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4016 – 4018.

<sup>24</sup> M. Rueping, B.J. Nachtsheim, S.A. Moreth, M. Bolte, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 593 – 596.



Esquema 6: Reacción de Friedel-Crafts organocatalítica entre derivados del indol y cetoésteres  $\beta,\gamma$ -insaturados.

De forma prácticamente simultánea, se desarrolló otro ejemplo de esta reacción utilizando calconas y ácidos fosfóricos quirales como catalizadores (esquema 7)<sup>25</sup>. Sin embargo, en este caso los excesos enantioméricos obtenidos fueron bajos.

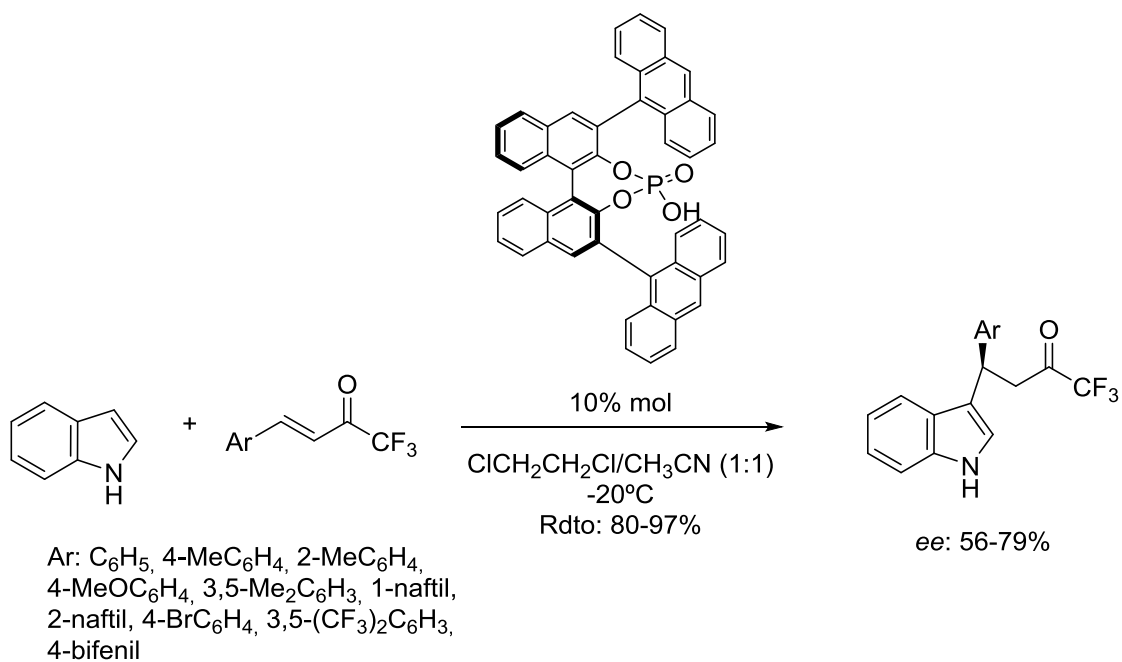


Esquema 7: Reacción de Friedel-Crafts enantioselectiva organocatalítica con calconas.

Posteriormente, Ma y colaboradores<sup>26</sup> llevaron a cabo la reacción de Friedel-Crafts entre el indol y las altamente reactivas trifluorometilcetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, catalizada igualmente por un ácido fosfórico quiral (esquema 8). Los rendimientos obtenidos fueron excelentes (80-97%); sin embargo, en la mayoría de casos los excesos enantioméricos obtenidos fueron bajos (56-79%).

<sup>25</sup> H.Y. Tang, A.D. Lu, Z.H. Zhou, G.F. Zhao, L.N. He, C.C. Tang, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1406 – 1410.

<sup>26</sup> Z-K. Pei, Y. Zheng, J. Nie, J-A. Ma, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 4658 – 4661.



Esquema 8: Reacción de Friedel-Crafts organocatalítica entre el indol y diferentes trifluorometilcetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas.

Los  $\alpha$ -cetoésteres insaturados, al ser sustratos bidentados, permiten una coordinación del catalizador en dos puntos (figura 10) lo que provoca una restricción del libre movimiento rotacional creando una estructura rígida que favorece la estereoselectividad del proceso catalítico, algo que no ocurre con los sustratos monodentados<sup>17</sup>.

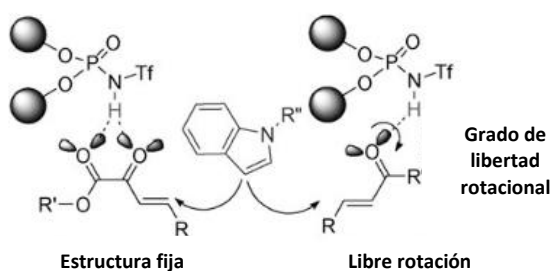
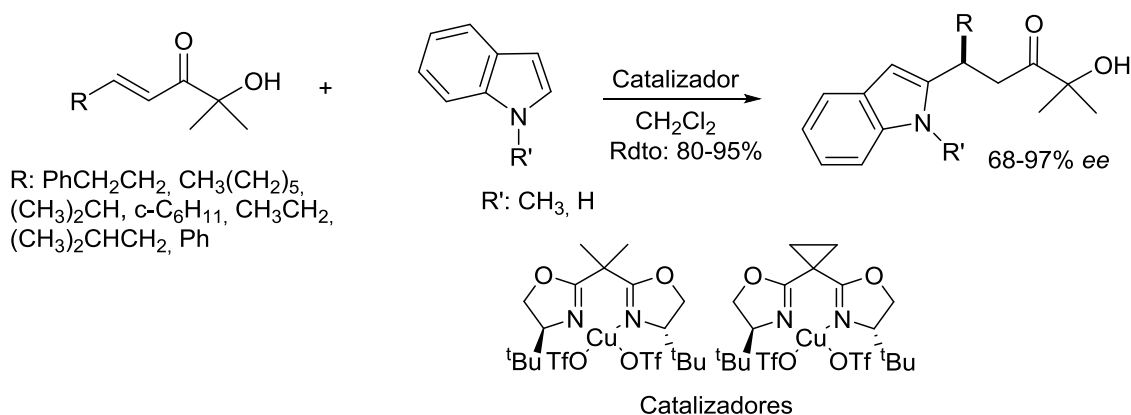


Figura 10: Ejemplo de la restricción de libre rotación en plantillas bidentadas respecto a las monodentadas..

## 1.6 Objetivos

Las  $\alpha'$ -hidroxienonas han sido empleadas como excelentes plantillas bidentadas en una gran variedad de cicloadiciones y adiciones conjugadas enantioselectivas utilizando tanto catalizadores metálicos<sup>27</sup> como organocatalizadores bifuncionales que contienen una base de Brønsted.<sup>28</sup>

La reacción de Friedel-Crafts enantioselectiva entre indoles y  $\alpha'$ -hidroxienonas ha sido llevada a cabo mediante el empleo de bisoxazolinis quirales complejadas con cobre dando lugar a los correspondientes aductos con excelentes rendimientos y excesos enantioméricos (esquema 9)<sup>29</sup>.



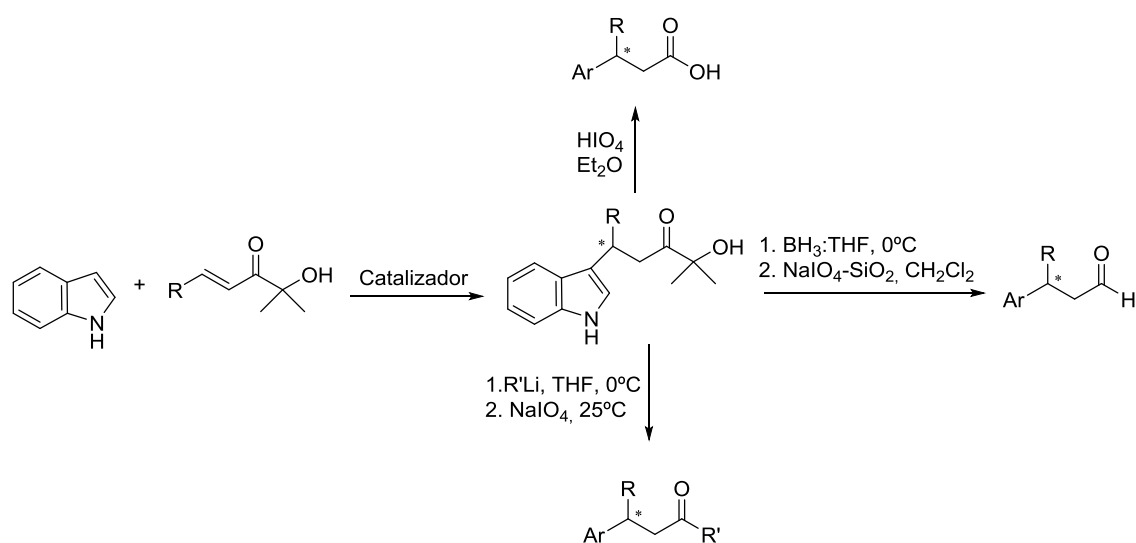
Esquema 9: Reacción de Friedel-Crafts entre  $\alpha'$ -hidroxienonas e indoles catalizada por bisoxazolinis quirales complejadas con cobre.

Las  $\alpha'$ -hidroxienonas, además de ser sustratos bidentados que permiten obtener altas estereoselectividades en diferentes procesos, presentan la ventaja de conducir a productos de reacción que pueden ser transformados en ácidos, aldehídos y cetonas mediante reacciones sencillas (esquema 10).

<sup>27</sup> C. Palomo, M. Oiarbide, J.M. García, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 4150 – 4164.

<sup>28</sup> C. Palomo, M. Oiarbide, J.M. García. 4-Hidroxi-4-metilpent-1-en-3-ona. En *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; Wiley-VCH, **2019**.

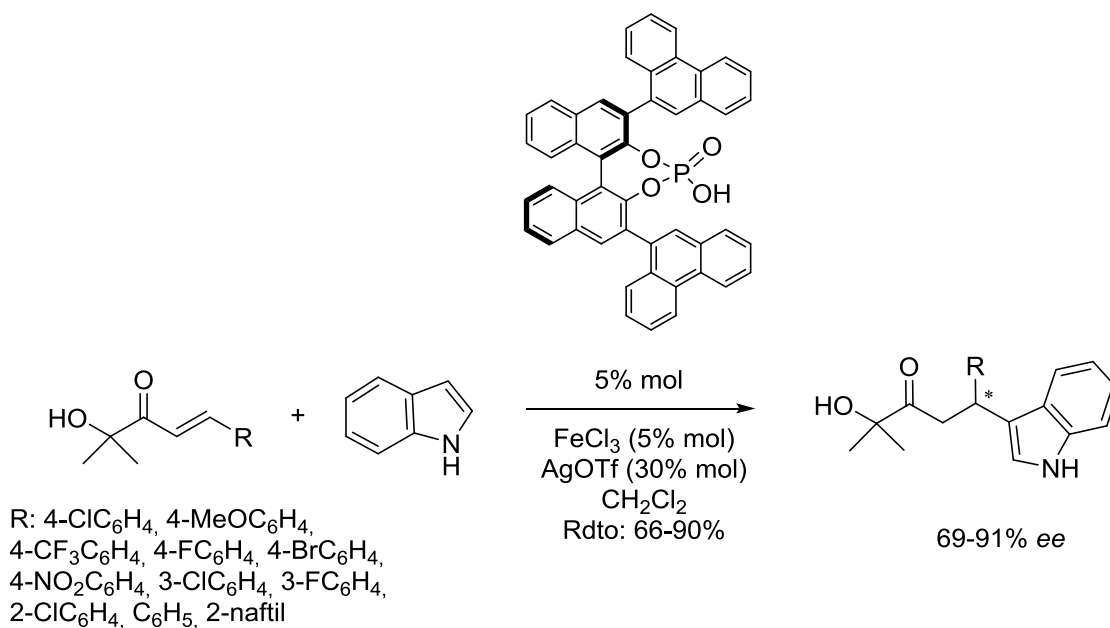
<sup>29</sup> C. Palomo, M. Oiarbide, B.G. Kardak, J.M. García, A. Linden, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 4154 – 4155.



Esquema 10: Transformación de los productos obtenidos en las reacciones de Friedel-Crafts.

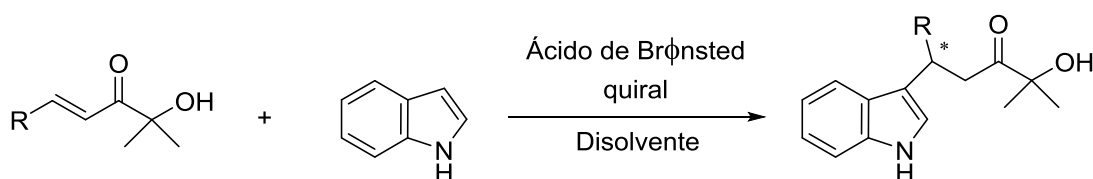
Posteriormente, Xia, Huang y colaboradores<sup>30</sup> llevaron a cabo la misma reacción usando un ácido fosfórico derivado del binol junto con una sal de hierro, además de triflato de plata, que fue necesaria para mejorar la enantioselectividad (esquema 11). Esta reacción dio lugar a buenos resultados tanto en lo que respecta al rendimiento (66-90%) como a los excesos enantioméricos obtenidos (69-91%) sobre todo cuando se emplearon  $\beta$ -aril  $\alpha'$ -hidroxienonas. Hay que tener en cuenta que el método de catálisis empleado no es estrictamente organocatalítico dada la necesidad del empleo de sales metálicas.

<sup>30</sup> L. Yang, Q. Zhu, S. Guo, B. Qian, C. Xia, H. Huang, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1638 – 1645.



Esquema 11: Reacción de Friedel-Crafts en la que se emplearon sales metálicas de forma simultánea con el organocatalizador.

Teniendo en cuenta que la reacción de Friedel-Crafts entre  $\alpha'$ -hidroxienonas y el indol no ha sido llevada a cabo mediante organocatálisis, nuestro objetivo en el presente trabajo consistirá en el estudio de dicha reacción utilizando ácidos de Brønsted como catalizadores. Para ello, se seleccionará una serie de ácidos de Brønsted quirales derivados del binol que serán evaluados en cuanto a su reactividad y en cuanto a su capacidad de inducción de estereoselectividad.



Esquema 12: Planteamiento general de las reacciones llevadas a cabo en el presente trabajo.



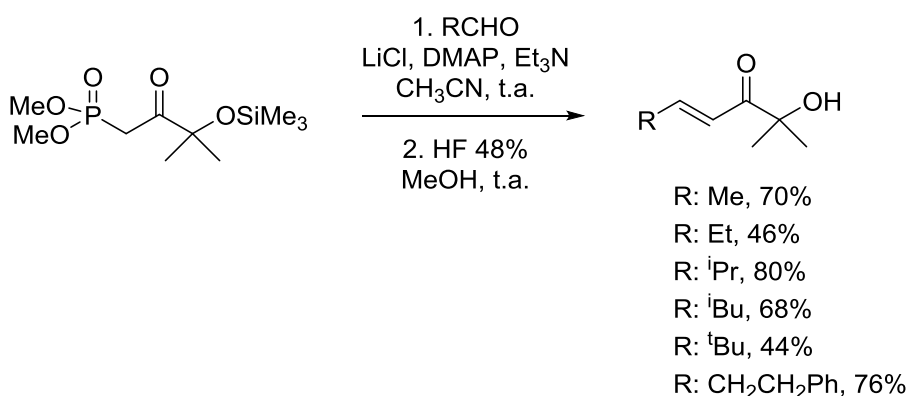
## CAPÍTULO 2: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

## 2. Resultados y discusión

Como se ha planteado en el apartado anterior, el objetivo del presente trabajo es la obtención de indoles 3-sustituídos quirales mediante reacción de alquilación de Friedel-Crafts del indol con diferentes  $\alpha'$ -hidroxienonas, utilizando como catalizadores ácidos de Brønsted derivados del binol. En el presente apartado se detallará la síntesis de catalizadores y reactivos, así como el estudio de las reacciones de alquilación llevadas a cabo y los resultados obtenidos.

### 2.1 Síntesis de $\alpha'$ -hidroxienonas

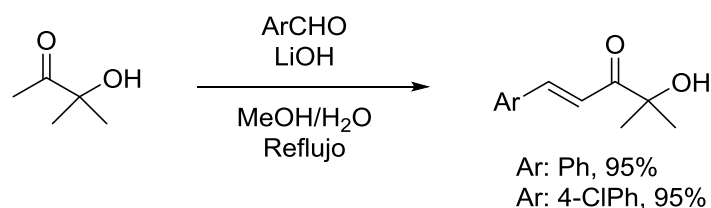
Las  $\alpha'$ -hidroxienonas  $\beta$ -sustituídas empleadas en las reacciones de alquilación de Friedel-Crafts fueron sintetizadas según procedimientos descritos en la literatura. Para la preparación de hidroxienonas  $\beta$ -alquil sustituidas se llevó a cabo una olefinación de Horner-Wadsworth-Emmons utilizando 1-dimetoxifosforil-3-metil-3-trimetilsililoxibutan-2-ona y diversos aldehídos (esquema 13)<sup>31</sup>. Para la preparación de hidroxienonas  $\beta$ -aril sustituidas se procedió a realizar una reacción de condensación aldólica entre 2-hidroxi-2-metil-3-butanona y aldehídos aromáticos utilizando como base LiOH en metanol a reflujo (esquema 14)<sup>32</sup>.



Esquema 13: Esquema de síntesis de  $\beta$ -alquil  $\alpha'$ -hidroxienonas.

<sup>31</sup> E. Badiola, B. Fiser, E. Gómez-Bengoa, A. Mielgo, I. Olaizola, I. Urruzuno, J. M. García, J. M. Odriozola, J. Razkin, M. Oiarbide, C. Palomo, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17869 – 17881.

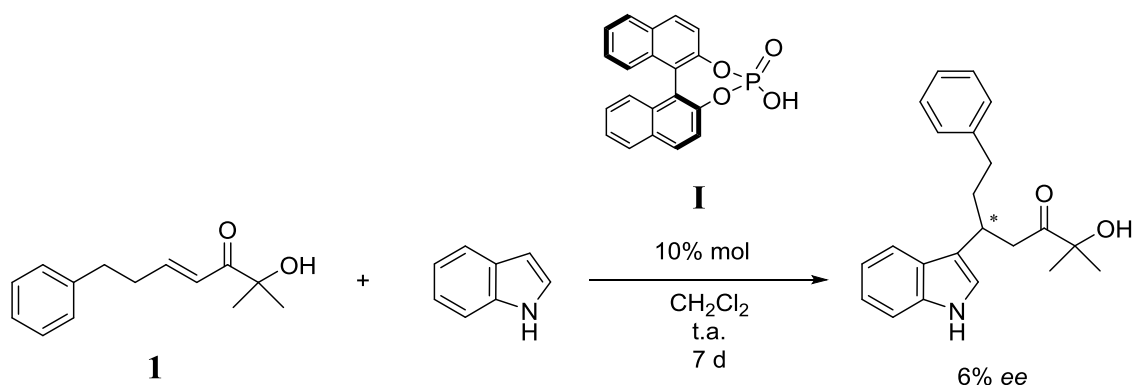
<sup>32</sup> C. Palomo, M. Oiarbide, J.M. García, A. González, E. Arceo, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13942 – 13943.



Esquema 14: Esquema de síntesis de β-aryl α'-hidroxienonas.

## 2.2 Síntesis y prueba de ácidos de Brønsted como catalizadores

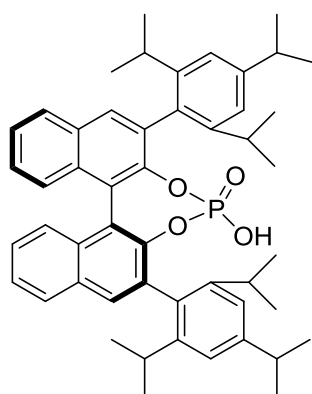
Con objeto de estudiar la reactividad de estas enonas en la reacción de Friedel-Crafts con el indol, se eligió la 7-fenil-2-hidroxi-2-metilhept-4-en-3-ona **1**. Como ensayo preliminar, dicha enona se hizo reaccionar con el indol en diclorometano a temperatura ambiente utilizando como catalizador un 10% del ácido fosfórico derivado del binol, 1,1'-binaftil-2,2'-diil hidrogenofosfato **I** comercialmente asequible (esquema 15). Sin embargo, la reacción transcurrió con mucha lentitud obteniendo una conversión completa al cabo de 7 días y con apenas estereoselectividad (6% *ee*).



Esquema 15: Reacción de Friedel-Crafts enantioselectiva catalizada por un ácido fosfórico derivado del binol.

Con objeto de comprobar si un aumento del impedimento estérico en las posiciones 3,3' del resto binaftilo podría dar lugar a un incremento del exceso enantiomérico del producto de reacción, se llevó a cabo la misma utilizando un 10% del ácido 3,3'-bis(2,4,6-triisopropilfenil)-1,1'-binaftil-2,2'-diil hidrogenofosfato (TRIP) **II** (figura 11), también comercialmente asequible y que ha sido generalmente empleado con éxito en otras reacciones organocatalíticas<sup>33</sup>. Sorprendentemente, la reacción transcurrió a temperatura ambiente en 43 horas pero apenas se obtuvo enantioselección (4% *ee*).

<sup>33</sup> G. Adair, S. Mukherjee, B. List, *Aldrichim. Acta* **2008**, 41, 31 – 39.

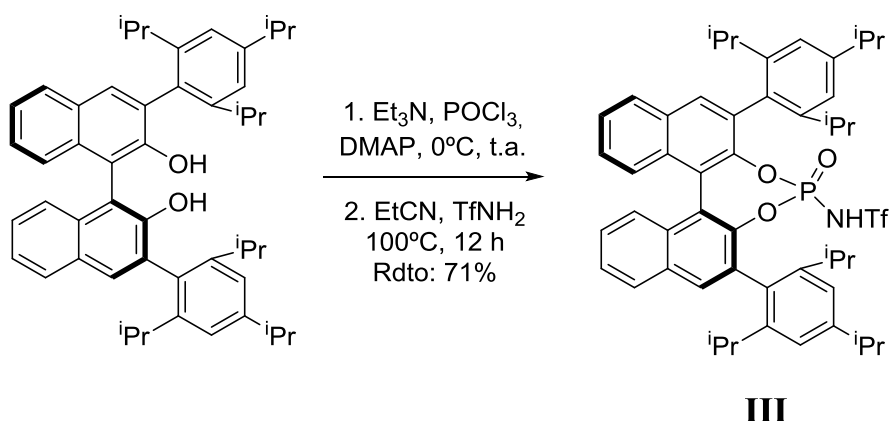


## II

Figura 11: Estructura química del TRIP.

Dada la escasa reactividad obtenida en esta reacción utilizando ácidos fosfóricos derivados del binol como catalizadores, nuestra idea fue utilizar ácidos de Brønsted más fuertes con objeto de reducir el tiempo de reacción. Como se ha comentado en la introducción de la presente memoria, Yamamoto y colaboradores<sup>18</sup> utilizaron una N-trifilfosforamida derivada del binol **III** que fue empleada con excelentes resultados en reacciones de Diels-Alder.

Para llevar a cabo la síntesis de dicho catalizador se empleó (S)-3,3'-bis-(2,4,6-triisopropilfenil)-1,1'-bi-2-naftol comercialmente asequible como producto de partida. El tratamiento de dicho derivado del binol con  $\text{POCl}_3$  en presencia de trietilamina y N,N-dimetilaminopiridina durante una hora a  $0^\circ\text{C}$  seguida de la adición de  $\text{TfNH}_2$  y posterior calentamiento de la mezcla a  $100^\circ\text{C}$  condujo al cabo de 12 horas al ácido **III** con un rendimiento del 71% (esquema 16).



Esquema 16: Síntesis del ácido de Brønsted **III**.

La reacción de Friedel-Crafts entre el indol y la hidroxienona **1** en presencia de un 10% de este catalizador en diclorometano a temperatura ambiente condujo al producto de alquilación al cabo de 2 días. En este caso la enantioselectividad también resultó ser muy baja (4% *ee*).

Debido a que la fuerza de los ácidos de Brønsted empleados en la reacción de Friedel-Crafts entre el indol y la hidroxienona no era lo suficientemente alta para que la misma transcurriera con eficacia, quisimos explorar la utilidad de las disulfonimidas derivadas del binol. Este tipo de compuestos han sido utilizados en los últimos años en determinadas reacciones organocatalíticas<sup>34</sup> ya que presentan una acidez superior a la de los ácidos fosfóricos y N-trifilfosforamidas.

En primer lugar se llevó a cabo la reacción de Friedel-Crafts entre la  $\alpha'$ -hidroxienona **1** y el indol utilizando como catalizador la disulfonimida más simple **IV** (figura 12), que es comercialmente asequible aunque se puede preparar a partir del binol en cinco pasos<sup>35</sup>.

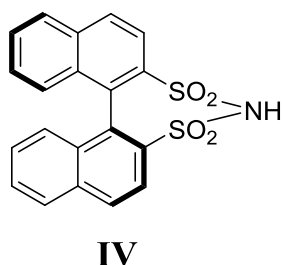


Figura 12: Estructura química de la 1,1'-binaftil-2,2'-disulfonimida.

<sup>34</sup> T. James, M. van Gemmeren, B. List, *Chem. Rev.* **2015**, 115, 9388 – 9409.

<sup>35</sup> M. Treskow, J. Neudörfl, R. Giernoth, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3693 – 3697.

La reacción, utilizando un 10% de catalizador, transcurrió a temperatura ambiente en diclorometano en 24 horas obteniendo el producto de alquilación con un 38% de exceso enantiomérico.

Con objeto de comprobar si grupos *para*-trifluorometilfenilos en posiciones 3,3' del resto binaftilo de la disulfonimida podrían aumentar la acidez y por tanto la reactividad del catalizador debido al carácter electrón-atrayente de los átomos de flúor, la reacción fue llevada a cabo mediante el catalizador 3,3'-di(4-trifluorometilfenil)-1,1'-binaftil-2,2'-disulfonimida **V**, comercialmente asequible (figura 13). La conversión de la reacción fue completa al cabo de 40 horas a -30°C, obteniendo un 40% de exceso enantiomérico del producto alquilado.

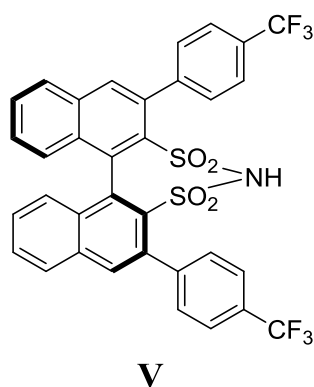
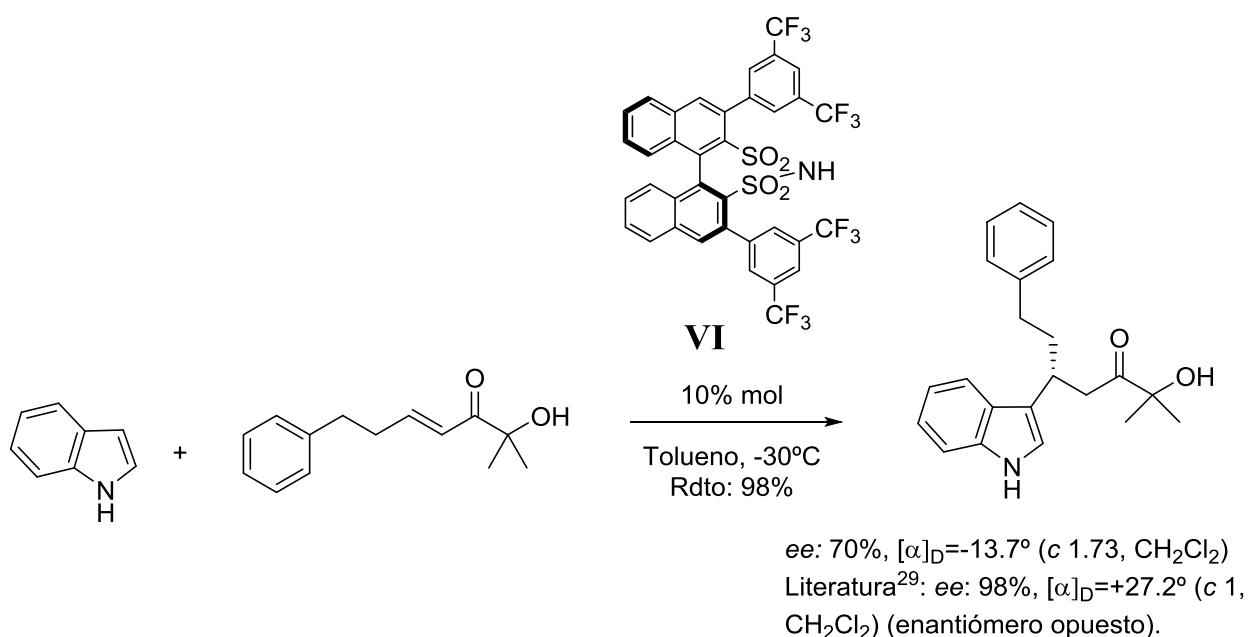


Figura 13: Estructura química del catalizador V.

Por otro lado, pensamos que un aumento del impedimento estérico y un aumento del carácter electrón-atrayente en las posiciones 3,3' del resto binaftilo de las disulfonimidas podrían conducir a una mejora de la estereoselectividad y a un aumento de la velocidad de la reacción de Friedel-Crafts entre la  $\alpha'$ -hidroxienona y el indol. Para comprobar esta hipótesis se probó la reacción utilizando la sulfonimida **VI** (esquema 17) también asequible comercialmente. La reacción, llevada a cabo utilizando diclorometano como disolvente a -30°C, condujo a un 80% de conversión en 68 horas, obteniendo un 52% de exceso enantiomérico. El empleo de tolueno como disolvente dio lugar al producto en tan solo 4 horas con un aumento considerable de la estereoselectividad (70% *ee*). Sin embargo, cuando la reacción se realizó a más baja temperatura (-78°C) apenas varió el exceso enantiomérico obtenido (68% *ee*).

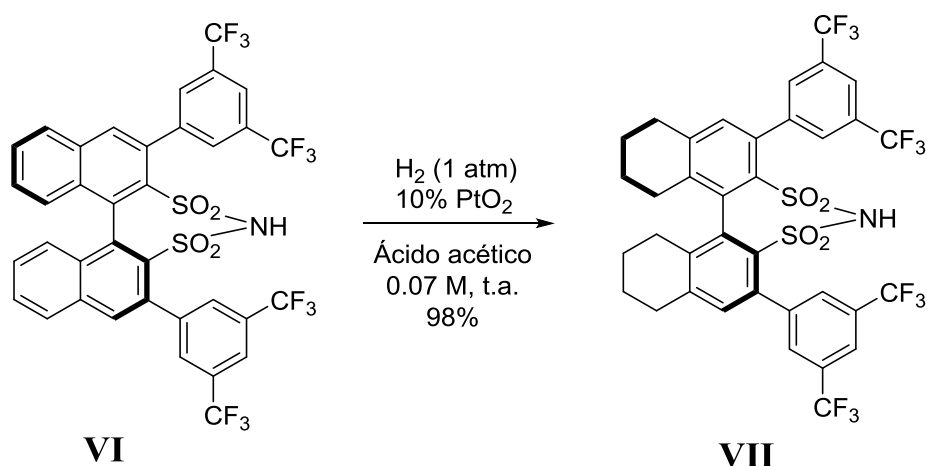


Esquema 17: Reacción de Friedel-Crafts entre el indol y la  $\alpha'$ -hidroxienona 1 catalizada por el ácido de Brønsted **VI**.

La configuración del enantiómero mayoritario fue determinada mediante medida del poder rotatorio del producto y su comparación con el valor descrito en la literatura.<sup>29</sup>

Posteriormente, llevamos a cabo una modificación de la estructura del grupo binaftilo mediante una hidrogenación de la disulfonimida **VI** utilizando PtO<sub>2</sub> en presencia de ácido acético según el procedimiento descrito en la literatura<sup>36</sup> con la intención de conocer si esta variación podría mejorar la estereoselectividad de la reacción de Friedel-Crafts (esquema 18). Estos derivados hidrogenados del binol presentan las mismas características fundamentales que aquellos aromáticos, pero se diferencian de éstos en cuanto a su solubilidad, acidez, geometría y ángulos de mordida.<sup>34</sup>

<sup>36</sup> J.H. Tay, A.J. Arguelles, P. Nagorny, *Org. Lett.* **2015**, 17, 3774 – 3777.



Esquema 18: Síntesis del organocatalizador **VII**.

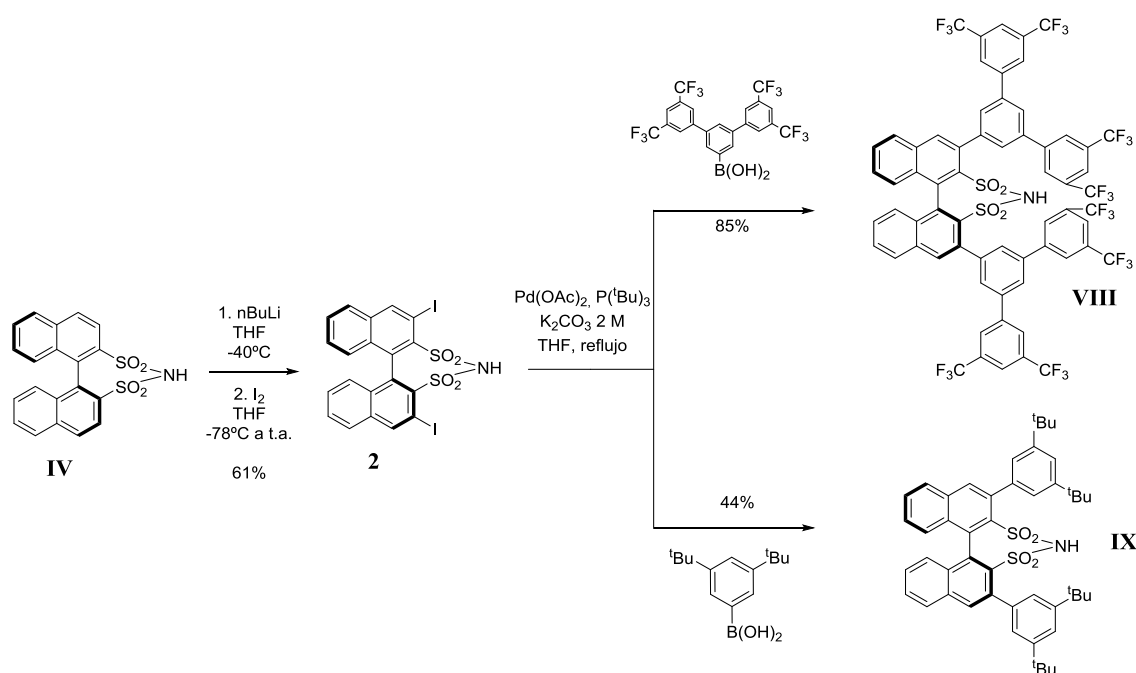
La reacción de Friedel-Crafts llevada a cabo mediante el empleo de este catalizador en tolueno a  $-30^\circ\text{C}$  dio lugar al aducto deseado en 40 horas, obteniendo un 64% de exceso enantiomérico, próximo al obtenido con **VI**.

Por último, llevamos a cabo la preparación de las disulfonimidas **VIII** y **IX** (esquema 19) con objeto de comprobar si un mayor aumento del impedimento estérico en las posiciones 3,3' del resto binaftilo podría incrementar la enantioselectividad de la reacción de alquilación. La preparación de la disulfonimida **VIII** ya había sido descrita por List y colaboradores<sup>37</sup> y había sido empleada con éxito en diversas reacciones organocatalíticas. La disulfonimida **IX** con grupos bis-3,5-(*tert*-butil)fenilo en posiciones *orto* del binaftilo se preparó de manera análoga.

Para ello se partió de la disulfonimida **IV** que fue yodada en las posiciones *orto* utilizando  $n\text{BuLi}$  y  $\text{I}_2$  obteniendo el producto **2** con un rendimiento del 61%. A continuación se llevó a cabo una reacción de acoplamiento cruzado (Suzuki) utilizando los correspondientes ácidos borónicos, acetato de paladio, tri-*tert*-butilfosfina y una base, obteniendo de esta forma los productos deseados con rendimientos del 85 y 44% respectivamente.

<sup>37</sup> Q. Wang, M. Leutzsch, M. van Gemmeren, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 15334 – 15337.



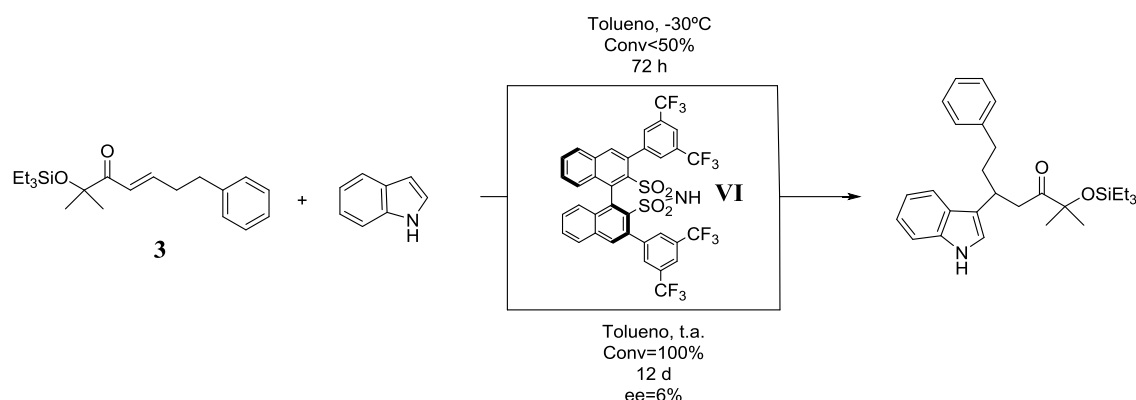


Esquema 19: Proceso de síntesis de **VIII** y **IX**.

La reacción de Friedel-Crafts entre la  $\alpha'$ -hidroxienona **1** y el indol utilizando un 10% del catalizador **VIII** en diclorometano a -30°C condujo al producto de alquilación en 48 horas y con un 34% de exceso enantiomérico. Cuando la reacción fue llevada a cabo en tolueno, la enantioselectividad aumentó hasta un 46% de *ee*, alcanzando la conversión completa en 18 horas.

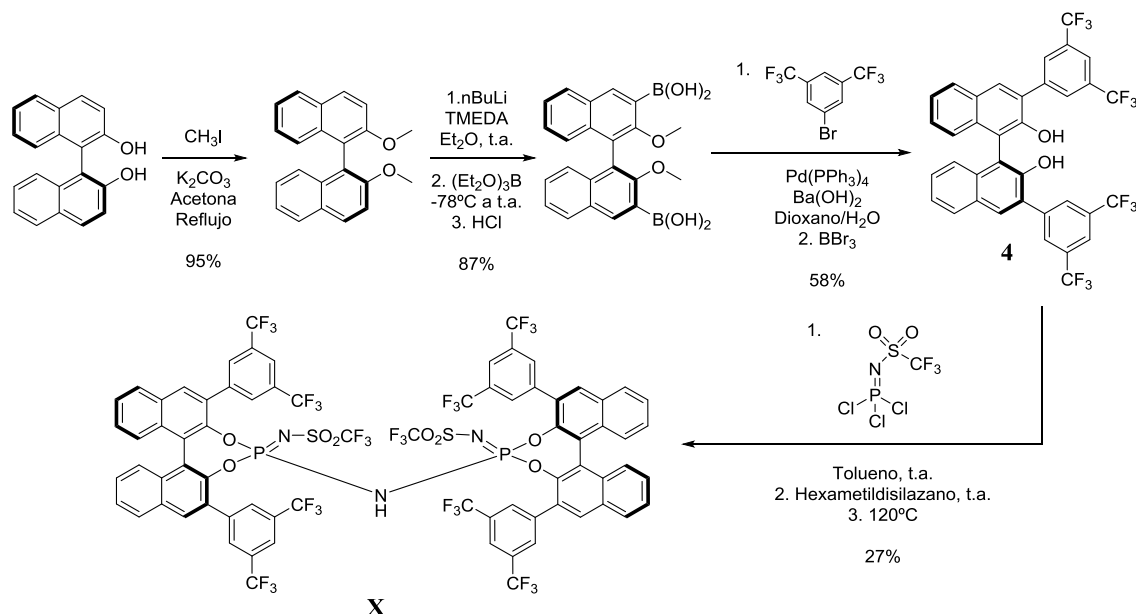
El empleo del catalizador **IX** en tolueno a -30°C dio lugar al producto alquilado en 24 horas con un exceso enantiomérico similar al obtenido usando el catalizador **VI** (68% *ee*).

Finalmente quisimos estudiar la influencia que podría tener en esta reacción una modificación estructural de la plantilla bidentada. Para ello llevamos a cabo la reacción de Friedel-Crafts empleando la correspondiente  $\alpha'$ -trietilsililoxienona **3**. Debido al mayor impedimento estérico del sustrato de partida, la reacción de alquilación del indol en tolueno a -30°C empleando un 10% del catalizador **VI** (esquema 20) resultó en una conversión inferior al 50% tras 72 horas. Se ensayó la misma reacción a temperatura ambiente, alcanzando la conversión completa en 12 días, pero con un exceso enantiomérico de tan solo el 6%.



Esquema 20: Reacción de Friedel-Crafts enantioselectiva llevada a cabo con la trietilsililoxienona **3**.

Recientemente, List y colaboradores describieron la síntesis del imidodifosforimidoato (IDPi) derivado del binol **X** que fue utilizado con éxito en una gran variedad de reacciones enantioselectivas<sup>38</sup>, debido a que posee una elevada acidez y un alto grado de confinamiento susceptible de inducir altas estereoselectividades. Con la idea de probar su utilidad en la reacción de Friedel-Crafts procedimos a su preparación según la secuencia de reacciones descrita en la literatura (esquema 21).



Esquema 21: Proceso de síntesis del ácido de Brønsted **X**.

En primer lugar, se metilaron de manera casi cuantitativa los grupos hidroxilo del binol utilizando yoduro de metilo en presencia de carbonato potásico en acetona

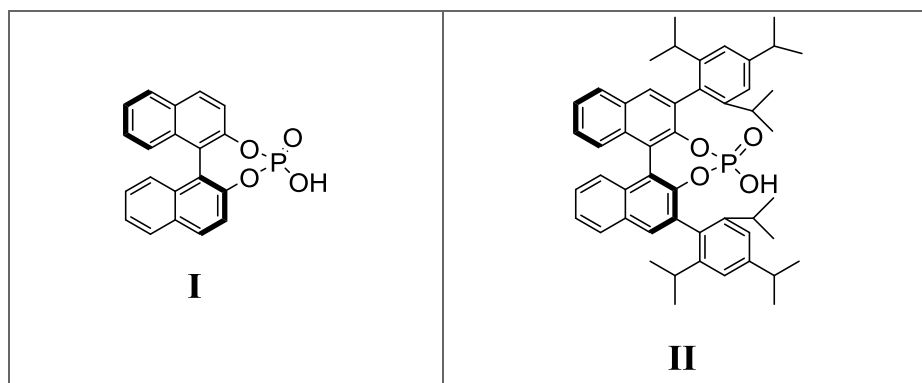
<sup>38</sup> L. Schreyer, R. Properzi, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 2 – 19.

como disolvente. A continuación, mediante el empleo de n-BuLi en presencia de TMEDA y éter dietílico como disolvente se generó el dianión lítico en las posiciones 3 y 3'. La reacción con boronato de trietilo y posterior tratamiento con ácido clorhídrico condujo al ácido diborónico correspondiente con un rendimiento del 87%. Posterior reacción de Suzuki utilizando bromuro de bis-(3,5-trifluorometil)fenilo en presencia de tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) e hidróxido de bario, dio lugar al correspondiente producto de acoplamiento. El producto obtenido fue tratado con tribromuro de boro obteniendo el binol **4** con un rendimiento en torno al 60%. Finalmente el compuesto obtenido fue tratado con tricloruro de [(trifluorometil)sulfonil] fosforimidoílo en presencia de hexametildisilazano a alta temperatura, obteniendo el ácido de Brønsted **X**<sup>39</sup> con un rendimiento del 27%.

La reacción de Friedel-Crafts entre la hidroxienona **1** y el indol utilizando un 10% de este catalizador se llevó a cabo en tolueno a -30°C. La reacción tuvo lugar en tres horas pero el exceso enantiomérico obtenido fue bajo (37% *ee*). Cuando la reacción se realizó a más baja temperatura (-78°C) la conversión fue casi completa al cabo de 24 horas mejorando algo la enantioselectividad (50% *ee*).

A continuación se muestra una tabla resumen de los resultados obtenidos con los ácidos de Brønsted empleados en la reacción de Friedel-Crafts entre la  $\alpha'$ -hidroxienona **1** y el indol:

Tabla 1: Ácidos de Brønsted derivados del binol probados como organocatalizadores.



<sup>39</sup> a) T. Gatzemeier, M. Turberg, D. Yapes, Y. Xie, F. Neese, G. Bistoni, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 12671 – 12676. b) K.B. Simonsen, K.V. Gothelf, K.A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7536 – 7538. c) P. Wipf, J. Jung, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6319 – 6337.

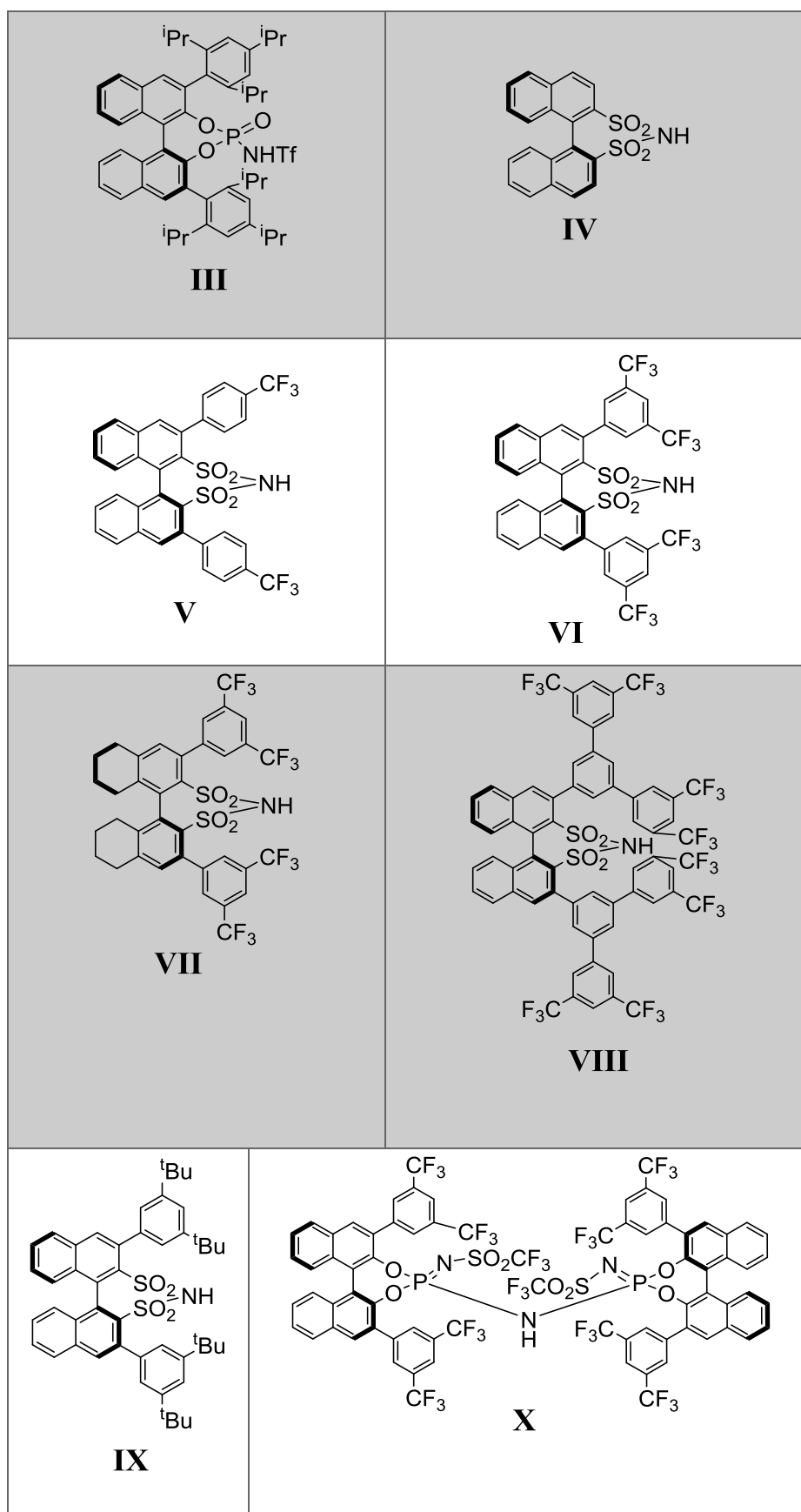
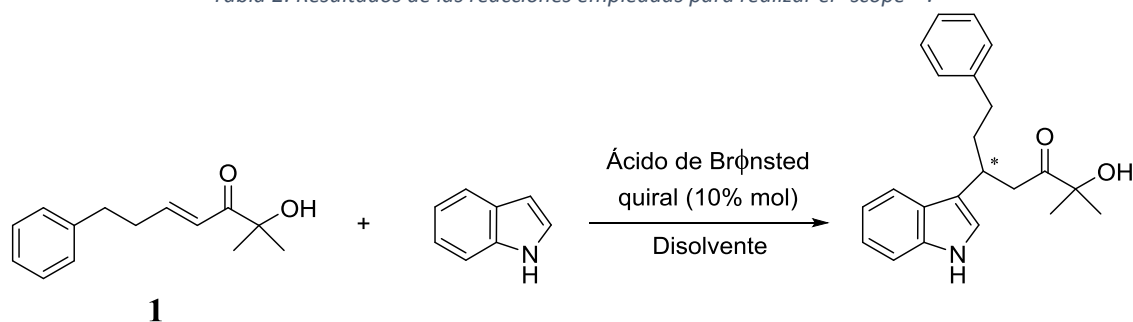


Tabla 2: Resultados de las reacciones empleadas para realizar el "scope"<sup>a</sup>.



Entrada	Catalizador	Disolvente	T (°C)	t (h)	Conv. (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	I	Diclorometano	t.a.	168	100	6
2	II	Diclorometano	t.a.	43	100	4
3	III	Diclorometano	t.a.	72	100	4
4	IV	Diclorometano	t.a.	24	100	38
5	V	Tolueno	-30	40	100	40
6	VI	Tolueno	-30	4	100	70
			-78	7	100	68
		Diclorometano	-30	68	80	52
7	VII	Tolueno	-30	40	100	64
8	VIII	Tolueno	-30	18	100	46
		Diclorometano	-30	48	100	34
9	IX	Tolueno	-30	24	100	68
10	X	Tolueno	-78	22.5	94	50
			-30	3	40	37

<sup>a</sup>Todas las reacciones se realizaron a escala de 0.1 mmol para la hidroxienona y empleando 0.2 mmol de indol. <sup>b</sup> Las conversiones de las reacciones fueron determinadas mediante RMN – <sup>1</sup>H. <sup>c</sup> Los excesos enantioméricos fueron determinados mediante HPLC empleando una columna quiral.

Analizando los resultados obtenidos con los diferentes ácidos de Brønsted empleados en la reacción de Friedel-Crafts, la disulfonimida 3,3'-disustituida **VI** condujo al mejor exceso enantiomérico (70%) (entrada 6) alcanzando una conversión completa a -30°C en un tiempo muy reducido (4 horas) menor que el necesario cuando se emplearon los demás ácidos ensayados. Una disminución de la temperatura apenas tuvo efecto en la enantioselectividad con dicho catalizador (entrada 6).

Analizando la influencia de las condiciones de reacción, el tolueno se presentó como el disolvente más apropiado para el proceso, puesto que, como se puede observar en la tabla, el tiempo de reacción para alcanzar la conversión completa fue menor que cuando se utilizó diclorometano siendo además el exceso enantiomérico

obtenido superior (entradas 6 y 8). El aumento del impedimento estérico en las posiciones 3,3' del resto binaftilo no consiguió mejorar la enantioselectividad de la reacción (entradas 8 y 9).

Los ácidos fosfóricos y la fosforamida derivados del binol fueron ineficaces para esta reacción dando lugar a excesos enantioméricos muy pobres (entradas 1, 2 y 3).

### 2.3 Análisis del efecto de la sustitución de las $\alpha'$ -hidroxienonas

Una vez seleccionado el catalizador **VI** como el más eficaz de los probados para esta reacción, se realizó un estudio de la misma utilizando  $\alpha'$ -hidroxienonas con diferentes sustituyentes en posición  $\beta$ . Las reacciones se llevaron a cabo en tolueno a  $-30^{\circ}\text{C}$  o a  $0^{\circ}\text{C}$  empleando un 10% del catalizador. Los resultados obtenidos se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 3: Resultados del estudio realizado para la reacción de alquilación de Friedel-Crafts con diferentes  $\alpha$ -hidroxienonas.<sup>a</sup>

**VI**  
(10% mol)  
Disolvente

Entrada	R	T ( $^{\circ}\text{C}$ )	t (h)	Conv. (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$	-30	4	100	70
2	Me	-30	3	100	46
3	Et	-30	3	100	50
4	<sup>i</sup> Pr	-30	24	85	76
5	<sup>i</sup> Bu	-30	24	78	60
6	<sup>t</sup> Bu	25	24	0	-
7	Ph	0	48	0	-
8	4-ClPh	0	48	0	-

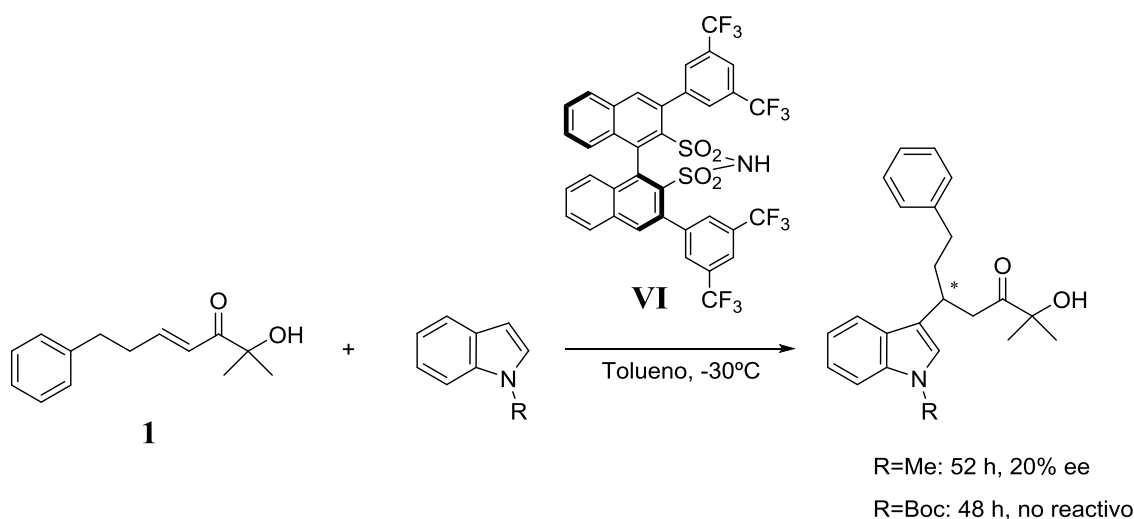
<sup>a</sup>Reacciones llevadas a cabo empleando 0.1 mmol de la  $\alpha$ -hidroxienona correspondiente y 0.2 mmol de indol. <sup>b</sup>Las conversiones de las reacciones fueron determinadas mediante RMN –  $^1\text{H}$ . <sup>c</sup>Los excesos enantioméricos fueron determinados mediante HPLC empleando una columna quiral.

Como se puede observar en los resultados de la tabla, existen varios condicionantes que afectan a la conversión y al exceso enantiomérico obtenidos. En primer lugar, el aumento del impedimento estérico en posición  $\beta$  de la enona disminuye la conversión, si bien conduce a mayores excesos enantioméricos (entradas 4 y 5). La  $\alpha'$ -hidroxienona con el grupo *terc*-butilo no mostró reactividad incluso llevando a cabo la reacción a temperatura ambiente.

Las  $\alpha'$ -hidroxienonas con grupos arilo en posición  $\beta$  tampoco mostraron reactividad, ni siquiera con la presencia de un grupo electrón-atrayente en el anillo (entrada 8).

Finalmente, con objeto de estudiar si sustituyentes en el átomo de nitrógeno del indol podrían mejorar la estereoselectividad de esta reacción, se ensayó la misma utilizando un 10% del catalizador **VI** y como dadores N-metil y N-Boc-indol (esquema 22).

El N-metilindol condujo al producto deseado cuando la reacción se llevó a cabo en tolueno a  $-30^{\circ}\text{C}$  durante dos días, aunque con una estereoselección (20% *ee*) más baja que cuando se empleó el indol. Por otro lado, el N-boc-indol no mostró ninguna reactividad, ni siquiera llevando a cabo la reacción a temperatura ambiente.



Esquema 22: Análisis del efecto de la N-sustitución del indol en la reacción de Friedel-Crafts.

## CAPÍTULO 3: CONCLUSIONES



### 3. Conclusiones

1. Se ha estudiado la utilidad de diferentes ácidos de Brønsted derivados del 1,1'-binaftol como catalizadores de la alquilación de Friedel-Crafts enantioselectiva entre  $\alpha'$ -hidroxienonas y el indol.
2. Se ha demostrado, en primer lugar, la efectividad de la catálisis ácida en este tipo de reacciones. Las conversiones obtenidas fueron completas, o prácticamente completas cuando se utilizaron  $\alpha'$ -hidroxienonas con grupos alquilo en posición  $\beta$ , excepto cuando llevaban un grupo *terc*-butilo debido probablemente al alto impedimento estérico. Igualmente, las  $\beta$ -arilenonas no reaccionaron en las mismas condiciones.
3. Se ha constatado el buen comportamiento de algunos de estos ácidos como catalizadores quirales. Estos ácidos de Brønsted inducen quiralidad de forma efectiva, si bien en ningún caso de los estudiados se llegó a excesos enantioméricos muy altos.

De cara a continuar la línea de trabajo, se proponen varios puntos en los que sería interesante continuar el estudio:

- Análisis del efecto de sustitución en el indol: empleo de indoles con diferentes sustituyentes.
- Empleo de otros aceptores diferentes a las  $\alpha'$ -hidroxienonas.
- Diseño de nuevas disulfonimidas y su uso no solo en reacciones de Friedel-Crafts, sino también en otras reacciones organocatalíticas de interés.

---

## CAPÍTULO 4: PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

## 4. Procedimiento experimental

### 4.1 Técnicas y materiales

#### 4.1.1 Cromatografía

El seguimiento de las diferentes reacciones planteadas se realizó mediante cromatografía en capa fina empleando alúmina soportada en placas de aluminio (Sigma-Aldrich®, 60778-25EA) como fase estacionaria. Para la visualización de las diferentes placas eluidas se empleó luz ultravioleta ( $\lambda=365$  nm y  $\lambda=254$  nm) o, cuando fue necesario, disolución reveladora formada por: etanol (180 mL), ácido sulfúrico concentrado (10 mL), p-anisaldehído (10 mL) y ácido acético glacial (2 mL).

La purificación de los productos finales se llevó a cabo mediante cromatografía flash empleando gel de sílice como fase estacionaria (Scharlau, 60 Å de tamaño de poro, 0.04-0.06 mm de partícula, 230-400 mesh ASTM). Como fase móvil se emplearon diferentes mezclas de disolventes en función de la polaridad deseada. Se emplearon fundamentalmente diferentes mezclas de hexano/acetato de etilo, si bien se utilizaron otras cuando fueron necesarias.

La determinación del exceso enantiomérico en los productos de las reacciones enantioselectivas se determinó mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en un cromatógrafo JASCO LC-Net II/ADC equipado con detector UV de haz de diodos y un detector de dicroísmo circular. Se emplearon las columnas quirales OD-H y AD-3 de Daicel, de 25 cm de longitud.

#### 4.1.2 Resonancia Magnética Nuclear

Todos los espectros, tanto de  $^1\text{H}$ -RMN como de  $^{13}\text{C}$ -RMN, fueron realizados en un espectrómetro Bruker Avance III HD de 400 MHz para  $^1\text{H}$ -RMN y 75 MHz para  $^{13}\text{C}$ -RMN. Todos los valores aportados de los picos se expresan en  $\delta$  (ppm) con respecto al pico residual del disolvente ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta=7.26$  ppm para  $^1\text{H}$ -RMN y  $\delta=77.23$  ppm para  $^{13}\text{C}$ -RMN). El procesado posterior a la adquisición se realizó con el programa TopSpin 3.2.

#### 4.1.3 Disolventes y reactivos

Los disolventes empleados en reacciones son de grado sintético. En el caso de ser necesarias condiciones anhidras, o bien se emplearon disolventes anhidros, o se utilizaron previo paso por columna de alúmina (tetrahidrofurano y éter, columnas

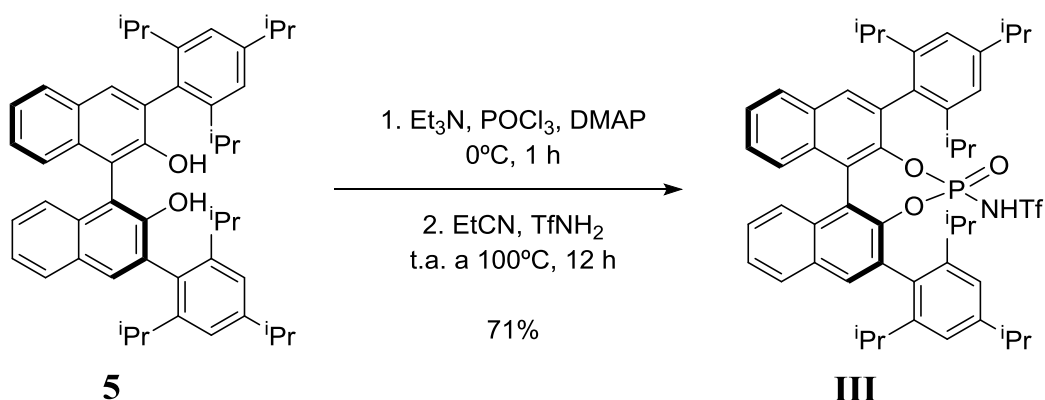
Scharlab PureSolve PS-400-2), o se sometieron a secado mediante el procedimiento con sodio y benzofenona. En algunos casos, en reacciones extremadamente sensibles a la presencia de agua, se combinó el secado por columna con el secado mediante sodio y benzofenona.

Los reactivos se compraron a diferentes proveedores y se utilizaron sin purificación previa.

## 4.2 Procedimiento

### 4.2.1 Síntesis de los ácidos de Brønsted

#### 4.2.1.6 Síntesis del ácido de Brønsted III<sup>18</sup>

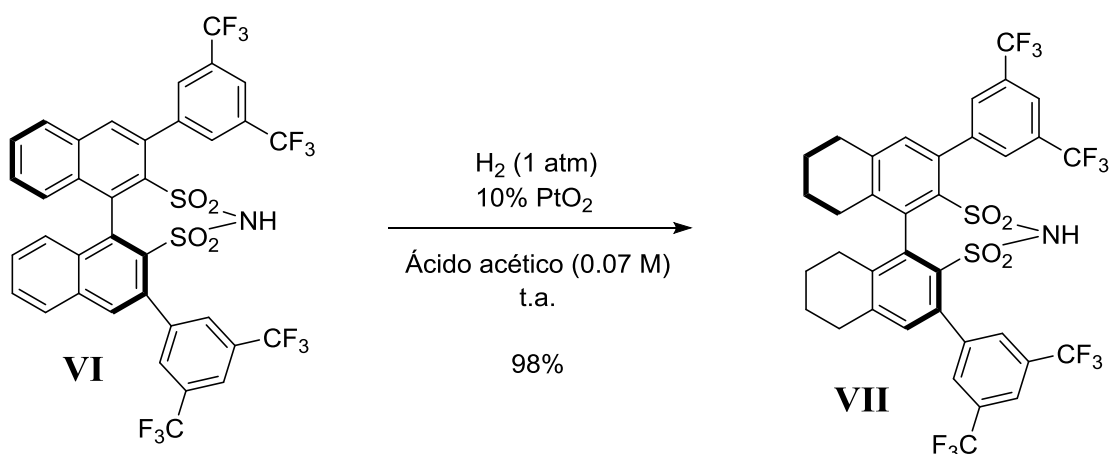


En un matraz fueron añadidos 3,3'-di-2,4,6-isopropilfenilbinaftol **5** (0.3175 g, 0.459 mmol), Et<sub>3</sub>N (449 µL, 3.22 mmol), POCl<sub>3</sub> (52 µL, 0.55 mmol), DMAP (113 mg, 0.92 mmol) y diclorometano (2.5 mL) y la mezcla se mantuvo con agitación durante 1 hora a temperatura ambiente, formándose una suspensión amarillenta. Pasado ese tiempo, se adicionaron EtCN (2.5 mL) y TfNH<sub>2</sub> (137.2 mg), y la mezcla fue calentada a 100°C (reflujo) durante 12 h manteniendo la agitación.

Finalmente, la reacción fue quencheada con agua y extraída con éter etílico (2x20 mL). La fase orgánica obtenida fue lavada con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y con HCl 4 N (2x15 mL). La fase orgánica fue separada y el disolvente fue evaporado a sequedad, obteniendo un sólido espumoso blanco-amarillento que fue purificado mediante cromatografía en columna flash empleando gel de sílice como fase estacionaria y diferentes mezclas de hexano/acetato de etilo como fase móvil. Rendimiento: 289.8 mg, 71%. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.97 (s, 2H), 7.95 (d, 2H, J = 8.0 Hz),

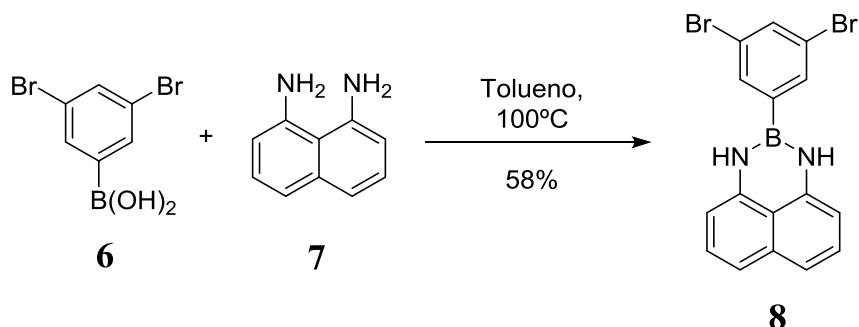
7.54 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 7.34 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 3.00-2.90 (m, 2H), 2.80-2.65 (m, 3H), 2.65- 2.55 (m, 1H), 1.35-1.25 (m, 18H), 1.64 (t, 6H, J = 7.0 Hz), 1.12 (dd, 6H, J = 7.5, 7.0 Hz), 0.96 (t, 6H, J = 6.8 Hz).

#### 4.2.1.2 Síntesis del ácido de Brønsted VII<sup>36</sup>



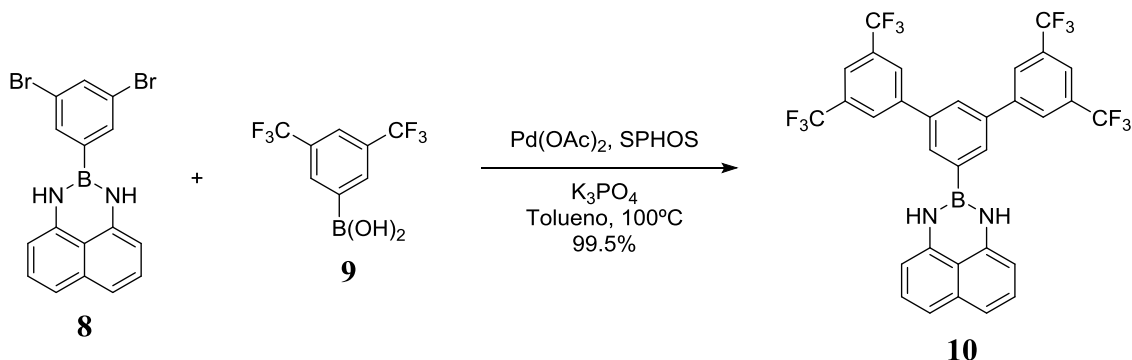
La disulfonimida **VI** (24 mmol, 20 mg) y óxido de platino fueron añadidos a un matraz con ácido acético 0.07 M (0.34 mL). A continuación se conectó un globo lleno de hidrógeno al matraz. Una vez transcurridas 22.5 horas, fueron adicionados, por este orden, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL), HCl 6N (3 mL) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL). Posteriormente, la fase orgánica fue secada con MgSO<sub>4</sub> y evaporada a sequedad, obteniendo el producto **VII** como un sólido blanco. Rendimiento: 19.4 mg, 98%. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.87 (s, 2H), 7.80 (s, 2H), 7.74 (s, 2H), 7.14 (s, 2H), 2.99 – 2.88 (m, 4H), 2.45 – 2.27 (m, 4H), 1.89 (m, 2H), 1.87 – 1.76 (m, 6H).

#### 4.2.1.3 Síntesis del ácido de Brønsted VIII <sup>40</sup>



Una mezcla de ácido 3,5-dibromobenzenoborónico **6** (1 g, 3.58 mmol), 1,8-diaminonaftaleno **7** (595 mg, 3.76 mmol) y tolueno (25 mL) fue calentada a 100°C durante 15 minutos. Pasados los 15 minutos, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente apareciendo un precipitado, que fue filtrado y lavado con AcOEt/Hexano (1:9). Se obtuvo el producto **8** como un sólido blanco grisáceo.

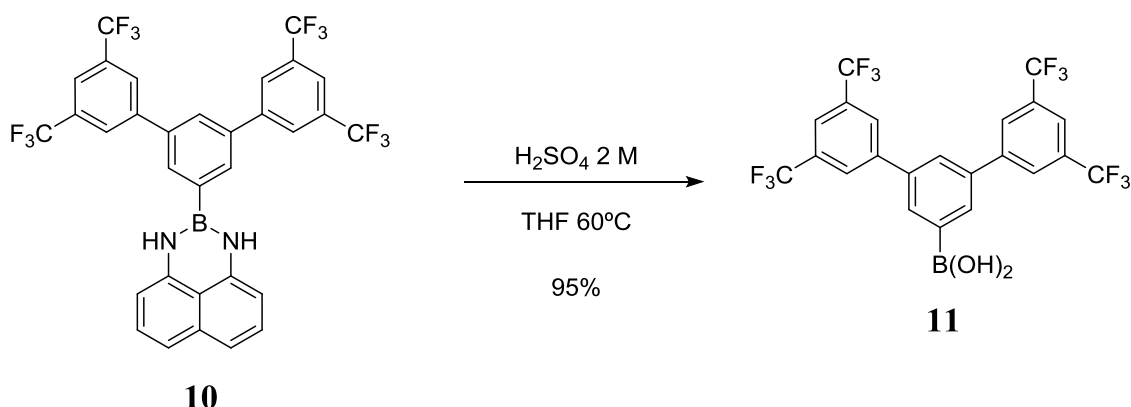
El filtrado fue evaporado y el residuo fue cromatografiado empleando AcOEt/Hexano (1:9) como eluyente, obteniendo un sólido amarillento correspondiente también al producto **8**. Rendimiento total: 1.40 g, 97%.



En un matraz de 25 mL de una boca fueron añadidos el dibromuro **8** (0.4 g, 1 mmol), el ácido borónico **9** (0.704 g, 3.02 mmol), acetato de paladio (2.243 mg, 0.01 mmol), fosfato potásico (0.85 g, 4.02 mmol) y dicitclohexil-[2-(2,6-dimetoxifenil)fenil]fosfano (SPHOS) (8.2 mg, 0.02 mmol). La mezcla de sólidos fue desgasificada mediante bomba de vacío y llenada con N<sub>2</sub>.

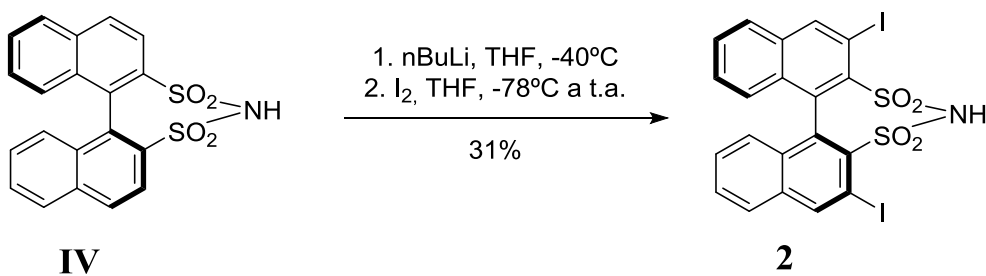
<sup>40</sup> a) T. Kano, Q. Lan, X. Wang, K. Maruoka, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 556. b) B. He, L-Y. Chen, W-Y. Wong, W-H. Chan, A.W.M. Lee, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4181 – 4184.

Tolueno, previamente desgasificado, fue adicionado y la mezcla fue calentada a 100°C, manteniendo la atmósfera inerte mediante septum y globo de N<sub>2</sub>. La reacción se mantuvo a dicha temperatura durante 14.5 h, y posteriormente la mezcla fue enfriada a temperatura ambiente. A continuación se añadió éter etílico (30 mL) y la mezcla se filtró sobre un pack de gel de sílice arrastrando con éter. El disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida obteniendo el producto **10** como un sólido amarillo. Rendimiento: 0.665 g, 99.5%.



En un matraz fueron añadidos el ácido borónico protegido **10** (0.334 g, 0.5 mmol), THF (31 mL) y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 2M (4 mL), y la mezcla fue calentada a 60°C durante 24 h.

A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (20 mL) y éter etílico (20 mL). La mezcla fue lavada con éter etílico (2x15 mL) y la fase orgánica decantada y tratada con 10 mL de NaHCO<sub>3</sub> acuoso. La fase orgánica se secó y el disolvente se evaporó a sequedad, obteniendo el producto como un sólido espumoso. Rendimiento total: 0.543 g, 95%.

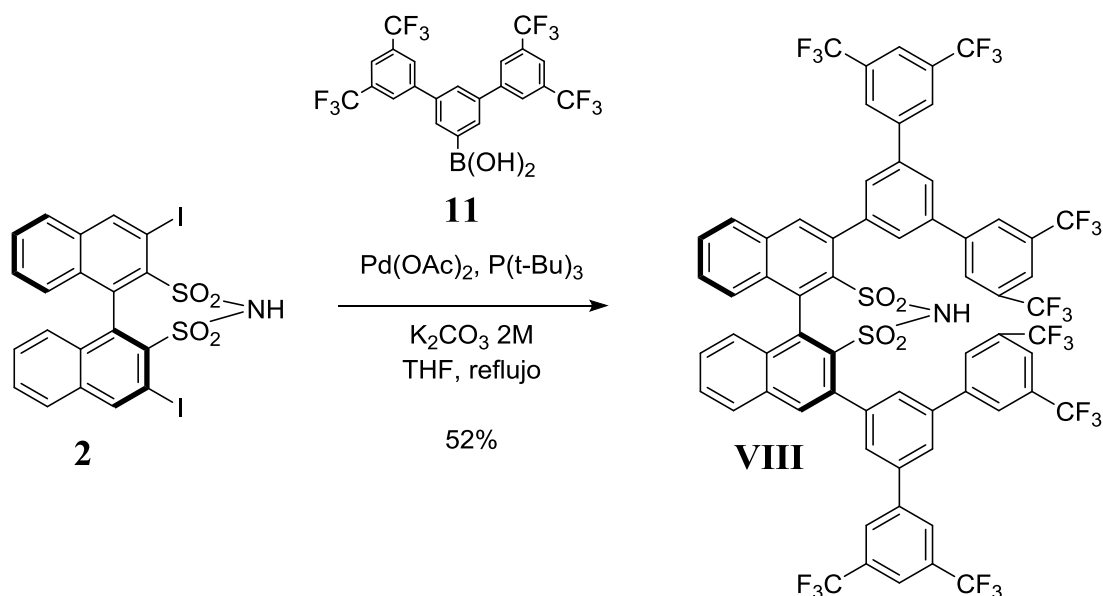


En un matraz de dos bocas de 25 mL y bajo atmósfera inerte se añadió la disulfonimida **IV** (395 mg, 1 mmol) y 8 mL de THF anhidro. La disolución fue enfriada a

-40°C y se añadió n-BuLi 2.5M en hexano (2.5 mL, 6.25 mmol). Conforme se realiza la adición aparece un precipitado y la suspensión se torna verde. La reacción fue mantenida a -40°C durante toda la noche.

Una vez pasado este tiempo, la mezcla fue enfriada a -78°C y a continuación se añadió una disolución de I<sub>2</sub> (1.523 g, 6 mmol) en THF (6 mL) mediante goteo. Una vez finalizada la adición, la reacción fue calentada a temperatura ambiente y mantenida en agitación durante 24 h.

Posteriormente, la reacción fue quencheada por adición de una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. A continuación se acidificó con HCl 4 N, y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 veces). La fase orgánica fue lavada con una disolución saturada de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> y seguidamente con otra de NaCl. Finalmente, la fase orgánica se secó y el disolvente fue evaporado. El producto **2** fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice empleando AcOEt/hexano (1:20) como eluyente, obteniendo un sólido beige. Rendimiento: 0.237 g, 37%.



En un matraz de reacción fueron adicionados la diiododisulfonimida **2** (64.72 mg, 0.1 mmol), el ácido borónico **11** (163.8 mg, 0.3 mmol), acetato de paladio (1.12 mg, 0.005 mmol), THF (6 mL) y una disolución de carbonato potásico 2 M (0.6 mL). A continuación, se evacuó el O<sub>2</sub> del matraz mediante una bomba de vacío y se llenó con

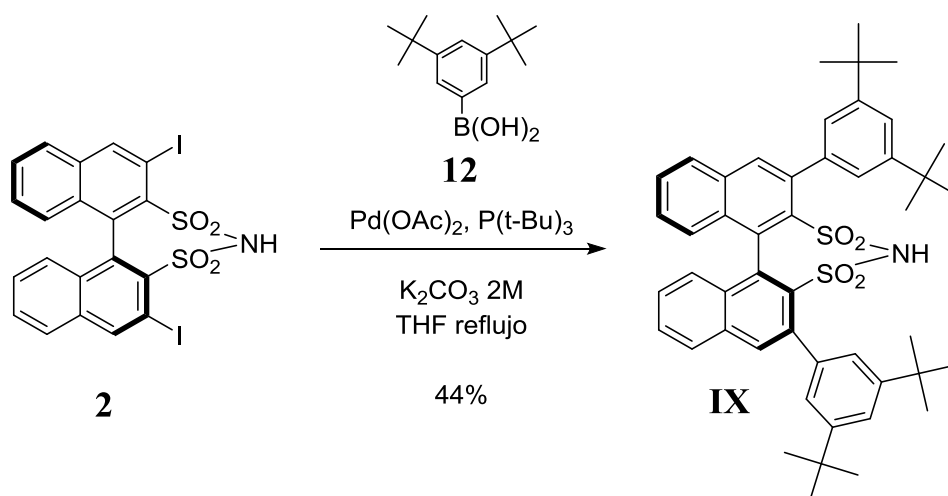


N<sub>2</sub> (tres veces). Seguidamente, se adicionó tri-terc-butil fosfina (10% en hexano; 30 µL, 0.01 mmol). La mezcla fue calentada a 85 °C durante 24 horas.

Transcurridas las 24 h, el matraz se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla fue acidificada con HCl 1 N y extraída con diclorometano tres veces. La fase orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó a sequedad. El producto **VIII** fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice empleando como fase móvil AcOEt/Hexano 1:30, 1:20, 1:10, 1:5, 1:3.

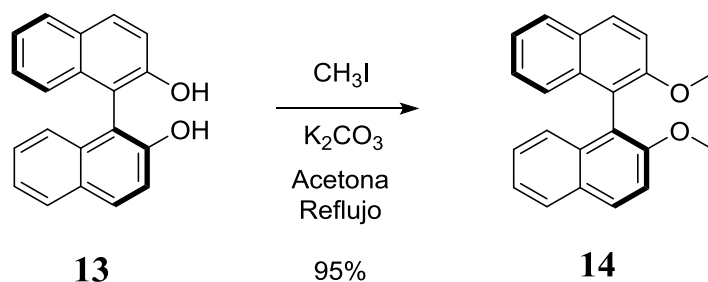
El producto fue disuelto en diclorometano y tratado con HCl 6 N. La fase orgánica fue secada y el disolvente evaporado. Rendimiento: 175.1 mg, 52%. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.10-7.21 (m, 2H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.67 (s, 2H), 7.69-7.73 (m, 2H), 7.74-7.75 (m, 2H), 7.81 (s, 2H), 7.84 (s, 2H), 7.87 (s, 2H), 8.00-8.04 (m, 6H), 8.08 (s, 4H), 8.15 (s, 2H).

#### 4.2.1.5 Síntesis del ácido de Brønsted IX

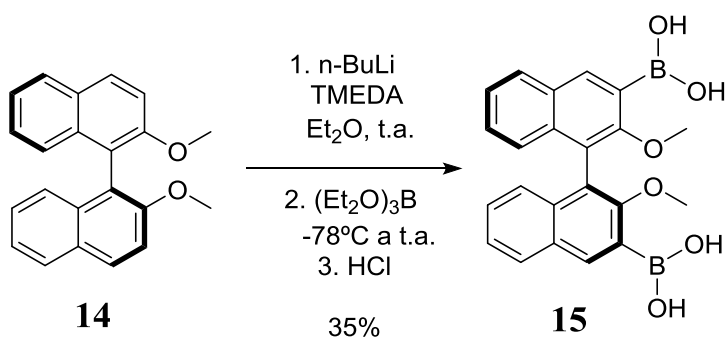


Se empleó el procedimiento anterior empleando diyododisulfonimida **2** (60 mg, 0.05 mmol), ácido borónico **12** (70.3 mg, 0.3 mmol), acetato de paladio (1.12 mg, 0.005 mmol), THF (6 mL) y una disolución de carbonato potásico 2 M (0.6 mL). Rendimiento: 0.0341 g, 44%. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.12 (s, 2H), 8.03 (d, 2H, J=8.2 Hz), 7.70 (t, 2H, J=7.2 Hz), 7.50 (t, 2H, J=1.8 Hz), 7.30 (m, 4H), 7.20 (d, 2H, J=8.6 Hz), 1.43 (s, 18H), 1.37 (s, 18H).

#### 4.2.1.1 Síntesis del ácido de Brønsted $X^{39}$

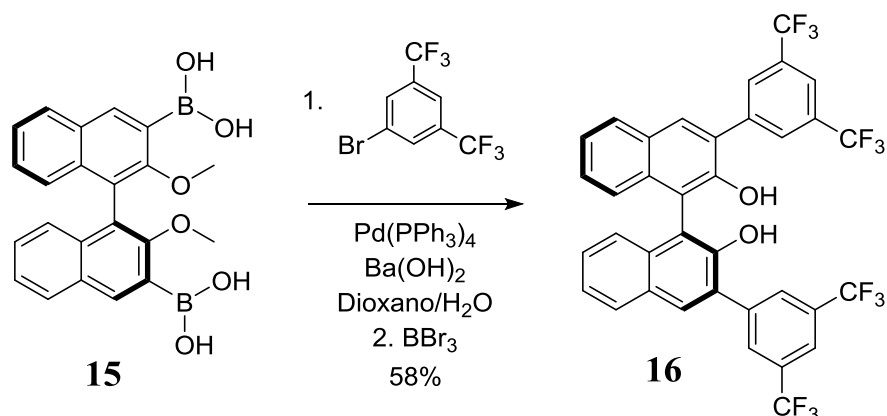


A una suspensión de (*S*)-1,1'-bi-2-naftol **13** (20 mmol, 5,73 g) en acetona anhidra (60 mL) y con agitación se adicionaron 78.6 mmol (5.1 mL) de yoduro de metilo, y la mezcla fue calentada a reflujo. Después de 5.5 h de iniciado el reflujo se añadieron otros 5.1 mL más de yoduro de metilo y la mezcla fue mantenida con agitación a reflujo durante la noche. Una vez transcurridas 23 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron 180 mL de agua. La mezcla fue filtrada, y el producto fue extraído con diclorometano (3x100 mL) y acetato de etilo (1x70 mL). La fase orgánica fue secada con  $\text{MgSO}_4$  y los disolventes fueron eliminados por evaporación a presión reducida obteniendo el producto **14** como un sólido. Rendimiento: 5.98 g, 95%.



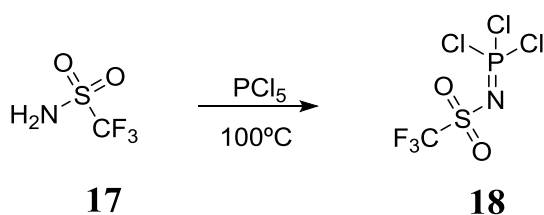
A una disolución de TMEDA (54 mmol, 8.1 mL) y  $n\text{BuLi}$  (56 mmol, 2.5 M en hexano, 22.4 mL) en éter etílico anhidro (300 mL) se añadieron 5.9 g (18.7 mmol) del compuesto **14** y se agita la mezcla durante 3 horas. Seguidamente, la mezcla fue enfriada a  $-78^\circ\text{C}$  y se añadió borato de trietilo (117 mmol, 19.91 mL) lentamente mediante embudo de adición. Tras la adición, la reacción fue agitada toda la noche a temperatura ambiente. Finalmente, se adicionó  $\text{HCl}$  a  $0^\circ\text{C}$  (150 mL, 1 M) y la mezcla fue agitada durante 2 h. A continuación se filtró para eliminar el sólido presente en la fase orgánica, y ésta se trató con  $\text{HCl}$  1 M (2x100 mL) y salmuera (100 mL). La fase orgánica

fue secada con sulfato de magnesio anhidro y el disolvente fue evaporado a sequedad, obteniendo el producto **15** como un sólido rojizo. Rendimiento: 2.7 g, 35%.



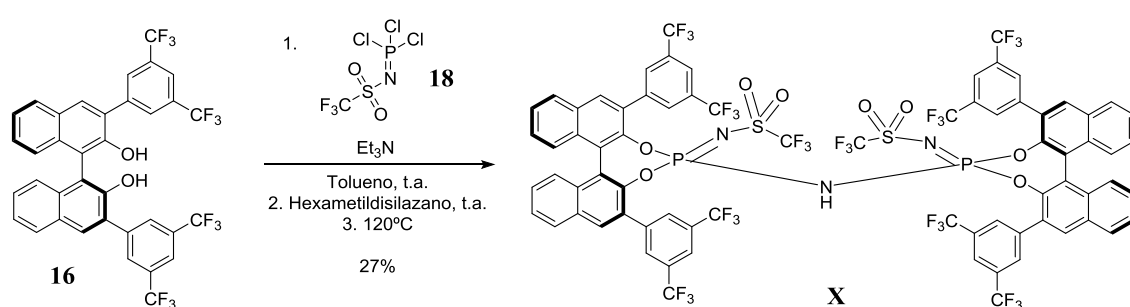
A un matraz de reacción en atmósfera de nitrógeno fueron adicionados el compuesto **15** (5 mmol, 1.974 g), hidróxido de bario octahidratado (15 mmol, 4.58 g), tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) (0.6 mmol, 0.3053 g) y una mezcla de dioxano (31.6 mL) y agua (10.5 mL). La mezcla fue calentada a 110°C durante 28 h, enfriada a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó en un rotavapor. El residuo se redisolvió en diclorometano, se trató con HCl (2x100 mL) y NaCl (100 mL), la fase orgánica fue separada y secada y el disolvente se eliminó a presión reducida.

El sólido obtenido fue redisoluelto en diclorometano anhidro (170 mL) y se añadió tribromuro de boro (27.4 mmol, 27.4 mL) gota a gota manteniendo la disolución a 0°C. Tras la adición se dejó que la mezcla alcanzara temperatura ambiente y fue agitada durante 18 h, tras las cuales fue de nuevo enfriada a 0°C y se adicionaron 400 mL de agua lentamente. Finalmente, se lavó la fase orgánica con agua (2x250 mL) y salmuera (250 mL), se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se evaporó a sequedad. El producto **16** fue purificado mediante cromatografía en columna con gel de sílice (Hexano/ $\text{AcOEt}$  30:1). Rendimiento: 2.14 g, 58%.



En un matraz tipo Schlenk conectado a una trampa rellena con pellets de NaOH, se adicionaron trifluorometil sulfonamida **17** (6.04 mmol, 0.9 g) y pentacloruro de fósforo (7.85 mmol, 1.63 g). La trampa de NaOH se conectó a un dedo frío sumergido en un baño a -78°C, que a su vez fue conectado a una bomba de vacío empleada previamente para desalojar el aire del circuito y sustituirlo por nitrógeno. El matraz Schlenk se introdujo en un baño de arena y se calentó a 110°C con agitación. Al alcanzar los 110°C, la mezcla se tornó líquida, tomando ese momento como tiempo de comienzo de reacción. Después de 1.5 h, se accionó la bomba de vacío dejando la reacción durante 2 horas a 300 mbar.

Finalizado ese tiempo, se retiró el Schlenk del baño de arena, manteniéndolo en vacío hasta la eliminación de los restos de PCl<sub>5</sub> presentes en las paredes del Schlenk. Finalmente, se desconectó la bomba y el producto **18** se guardó bajo atmósfera de nitrógeno en el congelador hasta su uso.



En un tubo de reacción previamente flameado y bajo atmósfera de nitrógeno se añadió el compuesto **16** (1.05 mmol, 746 mg) en 2.5 mL de tolueno. Se adicionó el tricloruro de ((trifluorometil)sulfonyl)fosforimidoilo **18** (1.05 mmol, 299 mg) y trietilamina (8 mmol, 1.12 mL). La mezcla fue agitada durante 15 minutos a temperatura ambiente.

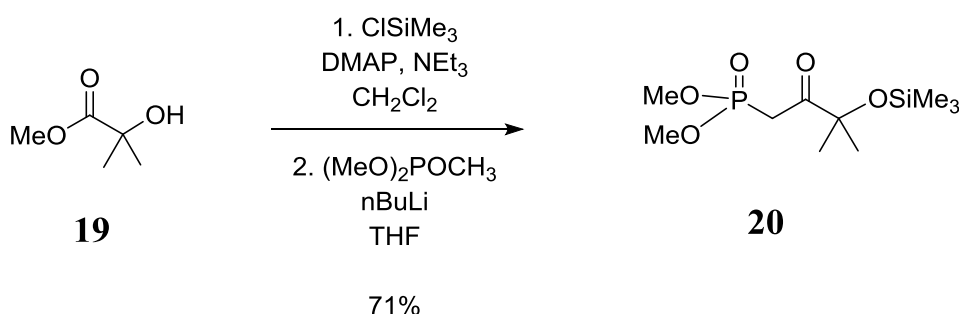
A continuación se añadió hexametildisilazano (0.5 mmol, 104 µL) lentamente, y la mezcla se agitó durante otros 15 minutos. Posteriormente, el tubo se colocó en baño de arena y se calentó a 120°C durante 3 días.

Pasados los 3 días, el tubo de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron diclorometano y HCl 6 M. La fase orgánica fue decantada y el disolvente fue evaporado a presión reducida. El producto fue purificado mediante cromatografía

flash en columna usando gel de sílice (Hexano/AcOEt 90:10 → 80:20). Rendimiento: 256 mg, 27%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.19 – 8.04 (m, 4H), 7.98 – 7.89 (m, 4H), 7.86 (s, 4H), 7.82 – 7.70 (m, 4H), 7.68 – 7.57 (m, 6H), 7.38 (ddd,  $J = 8.3, 6.8, 1.3$  Hz, 2H), 7.33 (s, 4H), 7.15 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.66 (s, 2H).

#### 4.2.2 Síntesis de $\alpha'$ -hidroxienonas

##### 4.2.2.1 Vía Horner-Wadsworth-Emmons<sup>41</sup>



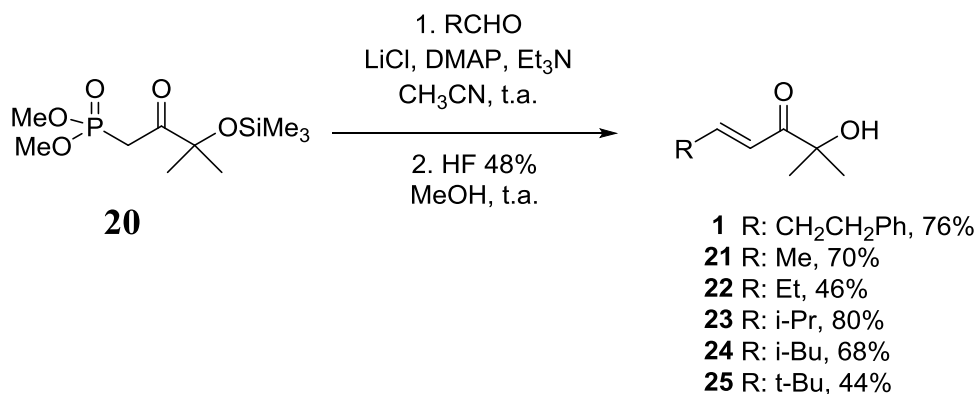
A un matraz de reacción previamente flameado y colocado en atmósfera inerte de  $\text{N}_2$  se adicionaron DMAP (1.22 g, 10 mmol), diclorometano (50 mL),  $\text{NEt}_3$  (7 mL, 50 mmol) y trimetilclorosilano (6.3 mL, 50 mmol). Finalmente, se añadió 2-hidroxiisobutirato de metilo **19**, y la mezcla fue agitada durante 24 horas.

A continuación se filtró sobre celita, diluyendo el filtrado en éter etílico (150 mL). Se lavó la fase orgánica con agua (3x50 mL) y salmuera (50 mL), el disolvente se evaporó a sequedad y el aceite obtenido fue redisoluto en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , secado mediante  $\text{MgSO}_4$  y evaporado a sequedad, obteniendo el correspondiente producto trimetilsililado.

En un matraz de tres bocas previamente flameado y evacuado con  $\text{N}_2$  en un baño a  $-78^\circ\text{C}$ , se adicionaron 80 mL de THF seco. En él se disolvió  $\text{nBuLi}$  (52 mL, 130 mmol) y se adicionó por goteo el metilfosfonato de dimetilo (13.89 mL, 130 mmol) previamente disuelto en 40 mL de THF seco. Se mantuvo con agitación durante 30 minutos. Posteriormente el éter de sililo obtenido se disolvió en 100 mL de THF seco, y fue adicionado manteniendo la reacción con agitación durante 3 h a  $-78^\circ\text{C}$ .

<sup>41</sup> a) C. Palomo, J.M. García, A. González, B.G. Kardak, J.M. Odriozola, M. Oiarbide, J. Razkin, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8768 – 8771. b) C. Palomo, M. Oiarbide, R. Halder, M. Kelso, E. Gómez-Bengoa, J.M. García, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9188 – 9189.

Pasadas las 3 horas la reacción fue quencheada mediante adición de 200 mL de disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Seguidamente la mezcla fue calentada a temperatura ambiente y se extrajo con éter etílico (3x250 mL). El disolvente fue evaporado y el crudo obtenido se redisolvió en diclorometano, se secó con  $\text{MgSO}_4$  y de nuevo se evaporó el disolvente a sequedad para obtener el producto final **20**. Rendimiento: 10.39 g, 71%.



Se añadieron a un matraz previamente flameado y colocado bajo atmósfera inerte de  $\text{N}_2$  dimetil (3-metil-2-oxo-3-((trimetilsilil)oxi)butil)fosfonato **20** (1 g, 3.4 mmol) y acetonitrilo (10 mL). Se introdujo un agitador y se añadieron  $\text{LiCl}$  (0.147 g, 3.4 mmol) y  $\text{NEt}_3$  (0.479 mL, 3.4 mmol). La mezcla fue agitada durante 15 minutos y seguidamente se añadió el aldehído correspondiente (7 mmol), manteniendo la reacción en agitación durante 40 horas aproximadamente.

Pasado ese tiempo se añadieron 15 mL de agua y se extrajo el producto con éter etílico (3x50 mL). La fase orgánica fue secada con  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente fue evaporado.

El crudo obtenido fue disuelto en  $\text{MeOH}$  (25 mL) y se añadió HF (0.75 mL), dejando la reacción bajo agitación durante 30 minutos. A continuación, la reacción fue neutralizada con disolución de  $\text{NaHCO}_3$  saturada hasta pH neutro. El producto fue extraído con diclorometano (3x50 mL), la fase orgánica secada con  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente evaporado, obteniendo un aceite.

El producto fue purificado mediante cromatografía en columna empleando gel de sílice como fase estacionaria y diferentes mezclas hexano/acetato de etilo como fase móvil.

### **2-Hidroxi-2-metilhex-4-en-3-ona (21)**

Se utilizó el procedimiento general empleando acetaldehído (0.391 mL, 7 mmol). Rendimiento: 0.305 g, 70%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.30 (dt, 1H,  $J = 15.9$  Hz,  $J' = 6.5$  Hz), 6.49 (d, 1H,  $J = 15.9$  Hz), 1.96 (d, 3H,  $J = 7.7$  Hz), 1.45 (s, 6H).

### **2-Hidroxi-2-metilhept-4-en-3-ona (22)**

Se utilizó el procedimiento general empleando propanal (0.506 mL, 7 mmol). Rendimiento: 0.221 g, 46%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.22 (dt, 1H,  $J = 15.4$  Hz,  $J' = 6.5$  Hz), 6.43 (dt, 1H,  $J = 15.4$  Hz,  $J' = 1.7$  Hz), 2.32 (m, 2H,  $J = 2.8$  Hz), 1.41 (s, 1H), 1.13 (t, 3H,  $J = 7.4$  Hz).

### **2-Hidroxi-2,6-dimetilhept-4-en-3-ona (23)**

Se utilizó el procedimiento general empleando isobutiraldehído (0.636 mL, 7 mmol). Rendimiento: 0.426 g, 80%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.15 (dd, 1H,  $J = 15.3$  Hz,  $J' = 8.5$  Hz), 6.35 (d, 1H,  $J = 15.4$  Hz), 4.0 (s, 1H), 2.5 (m, 1H), 1.4 (s, 6H), 1.1 (d, 6H,  $J = 8.0$  Hz).

### **2-Hidroxi-2,7-dimetiloct-4-en-3-ona (24)**

Se utilizó el procedimiento general empleando isovaleraldehído (0.751 mL, 7 mmol). Rendimiento: 0.393 g, 68%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.93 (m, 1H), 6.32 (d, 1H,  $J = 15.2$  Hz), 3.98 (br s, 1H), 1.98 (t, 2H,  $J = 8.5$  Hz), 1.61 (m, 1H), 1.20 (s, 6H), 0.75 (d, 6H,  $J = 6.6$  Hz).

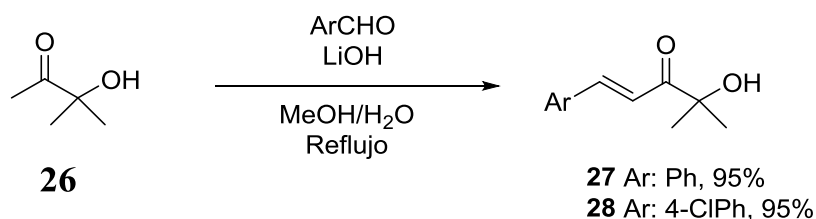
### **2-Hidroxi-2,6,6-trimetilhept-4-en-3-ona (25)**

Se utilizó el procedimiento general empleando pivaldehído (0.77 mL, 7 mmol). Rendimiento: 0.252 g, 44%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.07 (d, 1H,  $J = 15.6$  Hz), 6.28 (d, 1H,  $J = 15.8$  Hz), 4.06 (bs, 1H), 1.3 (s, 6H), 1.0 (s, 9H).

### **7-Fenil-2-hidroxi-2-metilhept-4-en-3-ona (1)**

Se utilizó el procedimiento general empleando hidrocinaldehído (0.922 mL, 7 mmol). Rendimiento: 0.571 g, 76%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.28-7.21 (m, 6H), 6.41 (d, 1H,  $J = 15.5$  Hz), 3.98 (s, 1H), 2.8 (t, 2H,  $J = 8$  Hz), 2.59 (m, 2H), 1.34 (s, 6H).

#### 4.2.2.2 Vía condensación aldólica <sup>31</sup>



Una mezcla de 3-hidroxi-3-metil-2-butanona **26** (3.32 mL, 30 mmol), el aldehído correspondiente (60 mmol) y  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (0.25 g, 6 mmol) en MeOH (90 mL) y  $\text{H}_2\text{O}$  (30 mL) fue agitada durante toda la noche a temperatura ambiente. Seguidamente, el metanol fue evaporado a presión reducida y se añadió agua (70 mL). La mezcla se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x50 mL). La fase orgánica fue secada con  $\text{MgSO}_4$ , filtrada y el disolvente se evaporó a sequedad. El sólido obtenido fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice, empleando mezclas AcOEt/hexano como eluyente.

#### 5-Fenil-2-hidroxi-2-metilpent-4-en-3-ona (27)

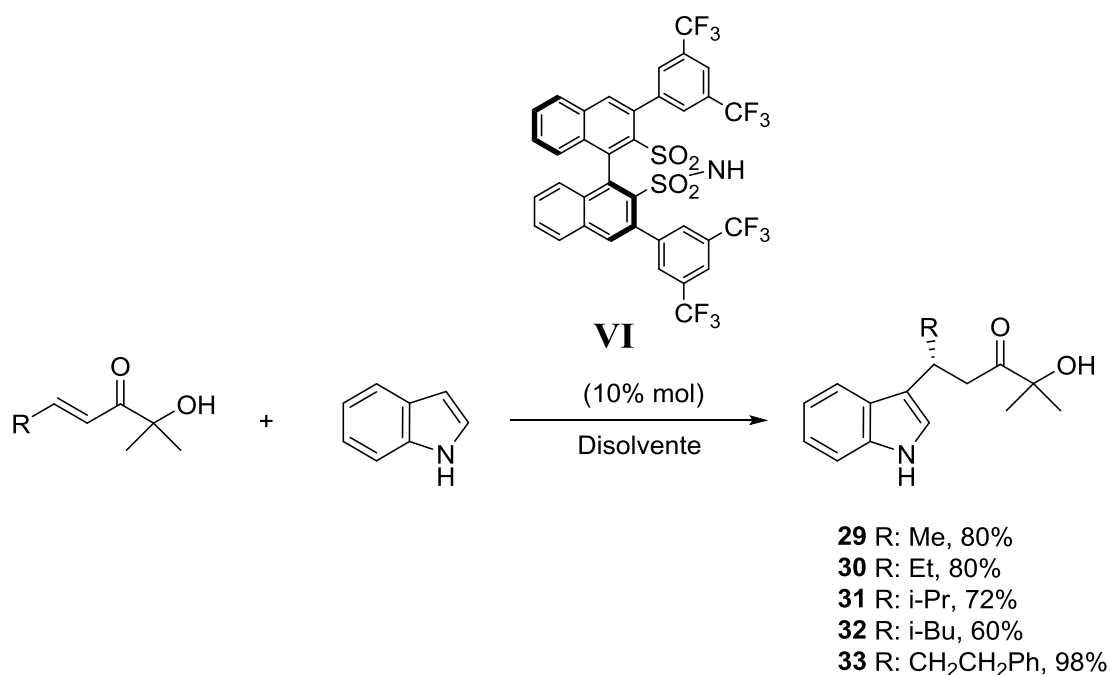
Se utilizó el procedimiento general empleando benzaldehído (6.09 mL, 60 mmol). Rendimiento: 5.41 g, 95%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.83 (d, 1H,  $J=15.7$  Hz), 7.58 (m, 2H), 7.40 (m, 3H), 7.02 (d, 1H,  $J=15.4$  Hz), 4.00 (s, 1H), 1.45 (s, 6H).

#### 5-(4-Clorofenil)-2-hidroxi-2-metilpent-4-en-3-ona (28)

Se utilizó el procedimiento general empleando p-clorobenzaldehído (8.4 g, 60 mmol). Rendimiento: 6.4 g, 95%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) 7.78 (d, 1H,  $J=15.8$  Hz), 7.54-7.50 (m, 2H), 7.39-7.35 (m, 2H), 6.99 (d, 1H,  $J=15.8$  Hz), 3.90 (s, 1H), 1.45 (s, 6H).



#### 4.2.3 Procedimiento en las reacciones enantioselectivas



En un tubo de reacción fueron añadidos el indol (0.2 mmol, 23.43 mg), la  $\alpha'$ -hidroxienona correspondiente (0.1 mmol) y el disolvente (0.3 mL). La disolución fue enfriada a 0°C o -30°C. Finalmente, se añadió el catalizador en 0.1 mL de disolvente y la mezcla se agitó a la temperatura correspondiente durante el tiempo especificado en la tabla 3. A continuación, el disolvente fue evaporado y el crudo fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice usando diferentes mezclas de hexano/acetato de etilo como fase móvil.

#### **2-Hidroxi-5-(1H-indol-3-il)-2-metil-hexan-3-ona (29)**

Se utilizó el procedimiento general empleando 2-hidroxi-2-metilhex-4-en-3-ona **21** (12.8 mg, 0.1 mmol). Rendimiento: 18.9 mg, 80%. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.99 (s<sub>b</sub>, 1H), 7.65 (d, 1H, J=7.0 Hz), 7.37 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.21 (dd, 1H, J=7.5 Hz), 7.13 (dd, 1H, J'=7.5 Hz), 7.00 (s, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.06 (dd, 1H, J'=3.5 Hz), 2.83 (dd, 1H, J=9 Hz), 1.41 (d, 3H, J=5.5 Hz), 1.33 (s, 3H), 1.22 (s, 3H).

### **2-Hidroxi-5-(1H-indol-3-il)-2-metil-heptan-3-ona (30)**

Se utilizó el procedimiento general empleando 2-hidroxi-2-metilhept-4-en-3-ona **22** (14.2 mg, 0.1 mmol). Rendimiento: 20.5 mg, 80%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.01 ( $s_b$ , 1H), 7.68 (d, 1H,  $J=8.0$  Hz), 7.37 (dt, 1H,  $J=8.1$  Hz,  $J'=0.92$  Hz), 7.21 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.99 (d, 1H,  $J=2.32$  Hz), 3.76 ( $s_b$ , 1H), 3.52 (m, 1H), 3.06 (dd, 1H,  $J=17.2$  Hz,  $J'=7.1$  Hz), 2.91 (dd, 1H,  $J=17.1$  Hz,  $J'=7.0$  Hz), 1.83 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.89 (t, 3H,  $J=7.36$  Hz).

### **2-Hidroxi-5-(1H-indol-3-il)-2,6-dimetil-heptan-3-ona (31)**

Se utilizó el procedimiento general empleando 2-hidroxi-2,6-dimetilhept-4-en-3-ona **23** (15.6 mg, 0.1 mmol). Rendimiento: 18.9 mg, 72%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.16 ( $s_b$ , 1H), 7.71 (d, 1H,  $J=7.5$  Hz), 7.35 (d, 1H,  $J=7.8$  Hz), 7.11- 7.23 (m, 2H), 6.94 (d, 1H,  $J=2.1$  Hz), 3.78 (b, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.17 (dd, 1H,  $J=9.0$  Hz), 2.95 (dd, 1H,  $J=4.5$  Hz), 2.16 (m, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.03 (d, 3H,  $J=6.6$  Hz), 0.89 (d, 3H,  $J=6.9$  Hz).

### **2-Hidroxi-5-(1H-indol-3-il)-2,7-dimetil-octan-3-ona (32)**

Se utilizó el procedimiento general empleando 2-hidroxi-2,7-dimetiloct-4-en-3-ona **24** (17 mg, 0.1 mmol). Rendimiento: 16.8 mg, 60%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.96 ( $s_b$ , 1H), 7.68 (d, 1H,  $J=8.0$  Hz), 7.36 (dt, 1H,  $J=8.0$  Hz,  $J'=0.9$  Hz), 7.21 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.00 (d, 1H,  $J=2.4$  Hz), 3.70 (m, 2H), 3.06 (dd, 1H,  $J=16.93$  Hz,  $J'=7.28$  Hz), 2.83 (dd, 1H,  $J=16.93$  Hz,  $J'=6.64$  Hz), 1.87 (m, 1H), 1.59 ( $s_b$ , 1H), 1.33 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.91 (dd, 6H,  $J=25.4$  Hz,  $J'=6.2$  Hz).

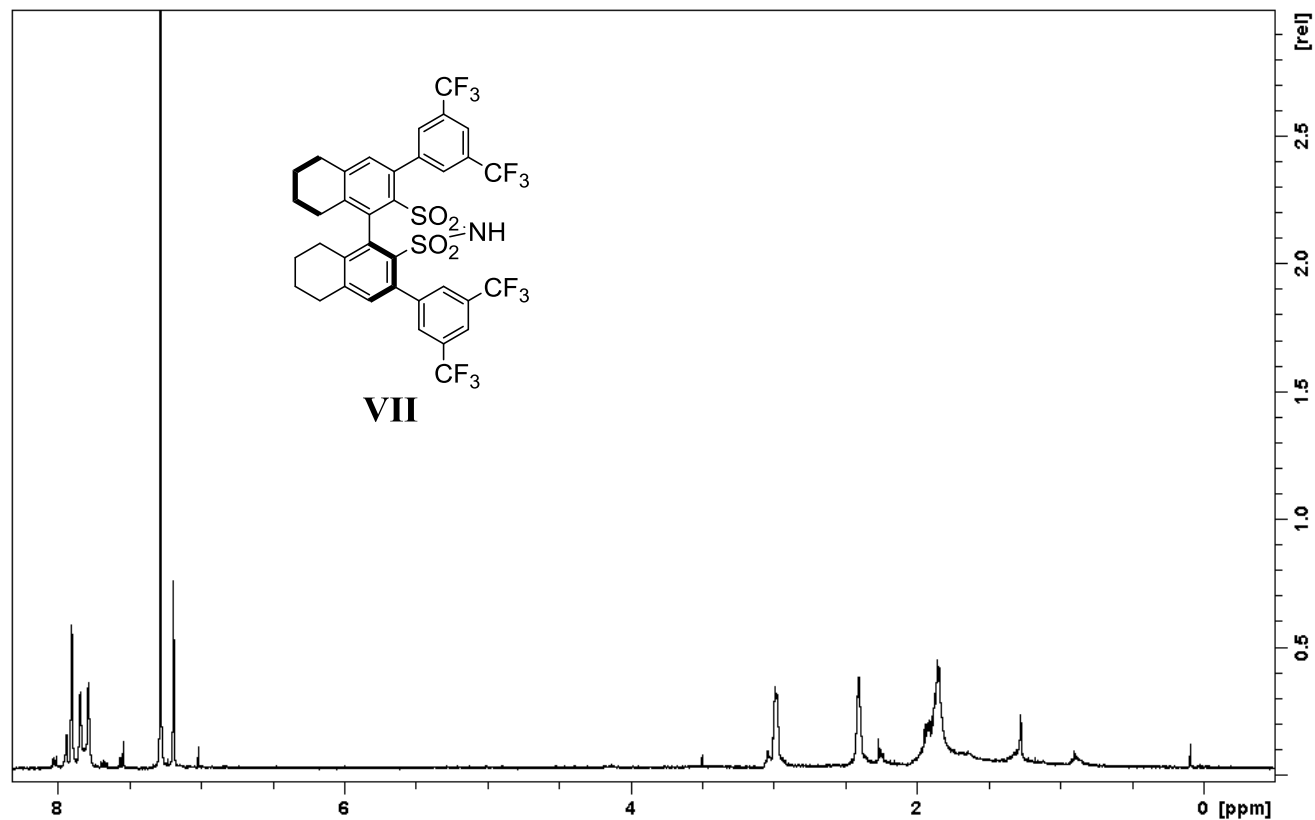
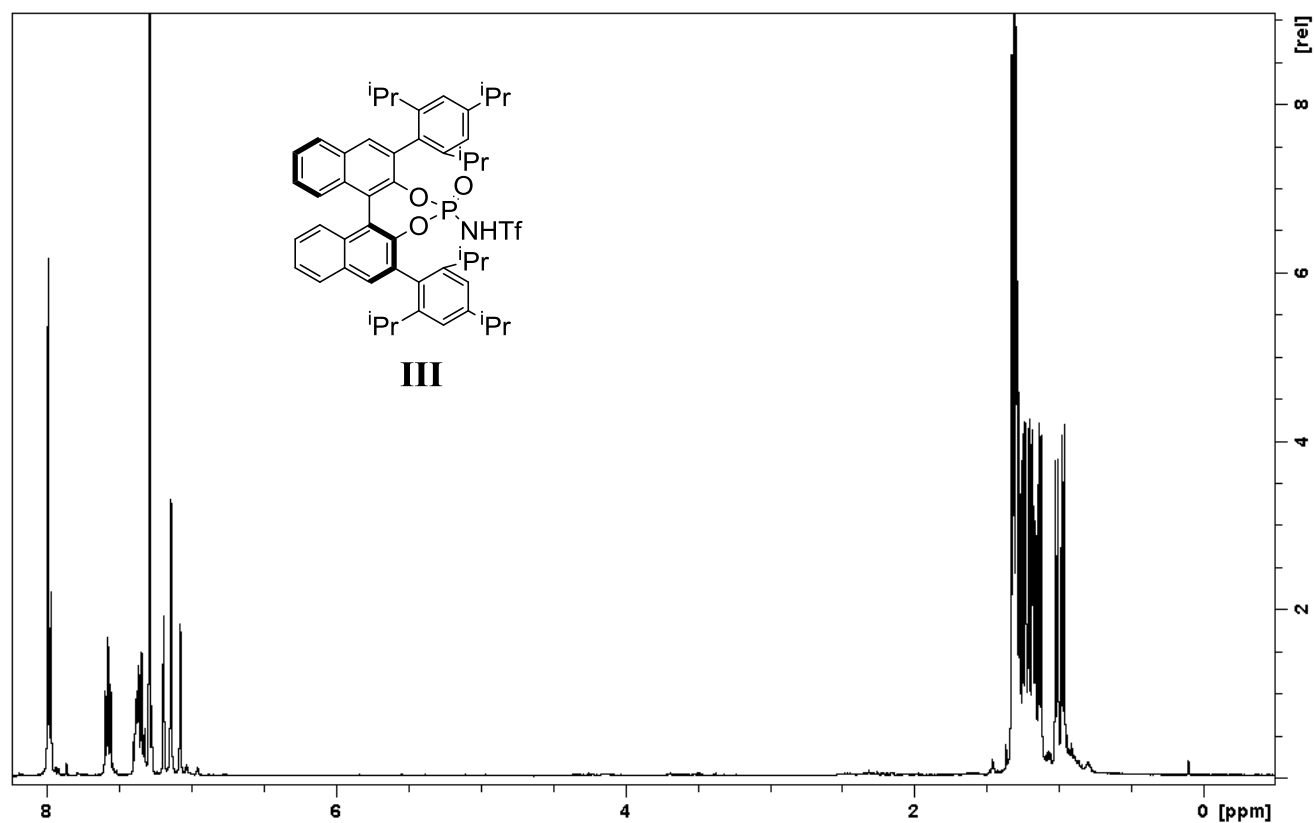
### **7-Fenil-2-hidroxi-5-(1H-indol-3-il)-2-metilheptan-3-ona (33)**

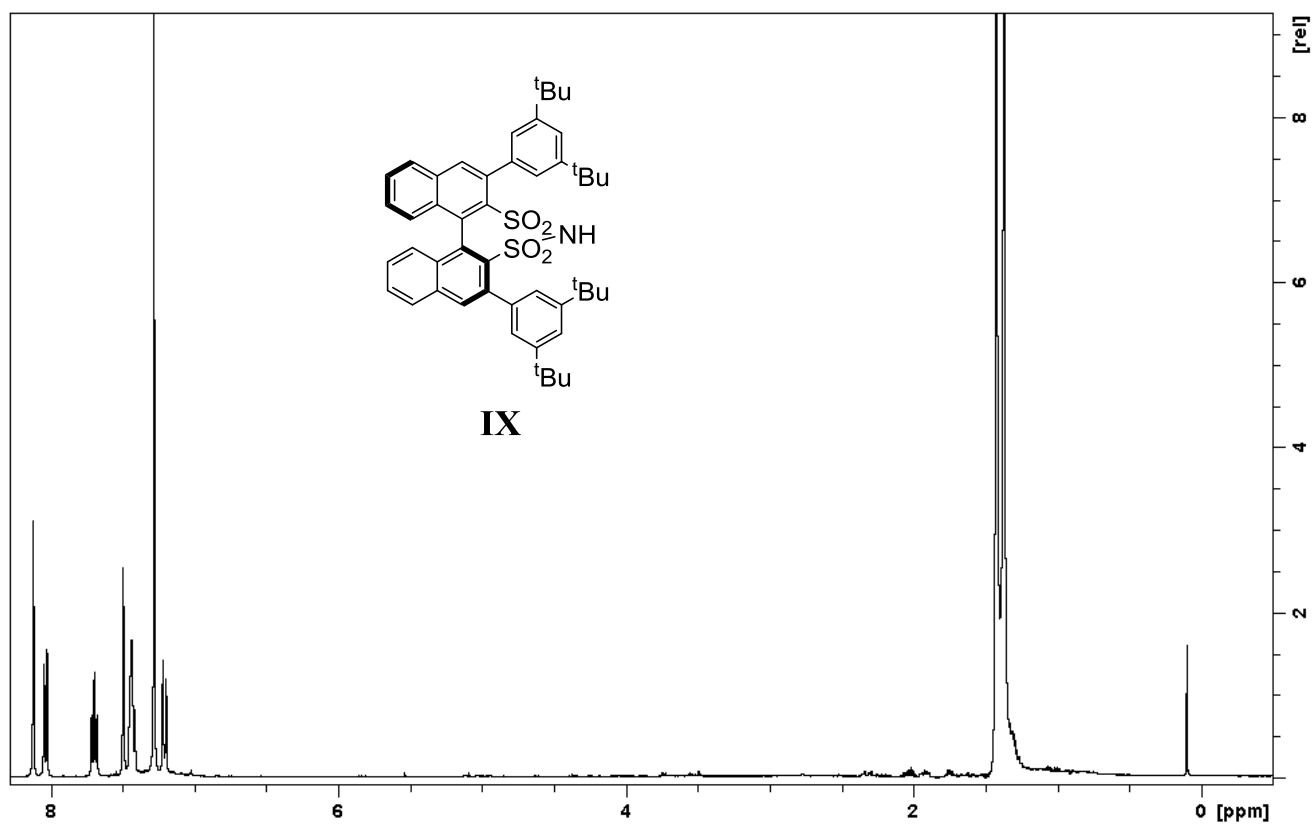
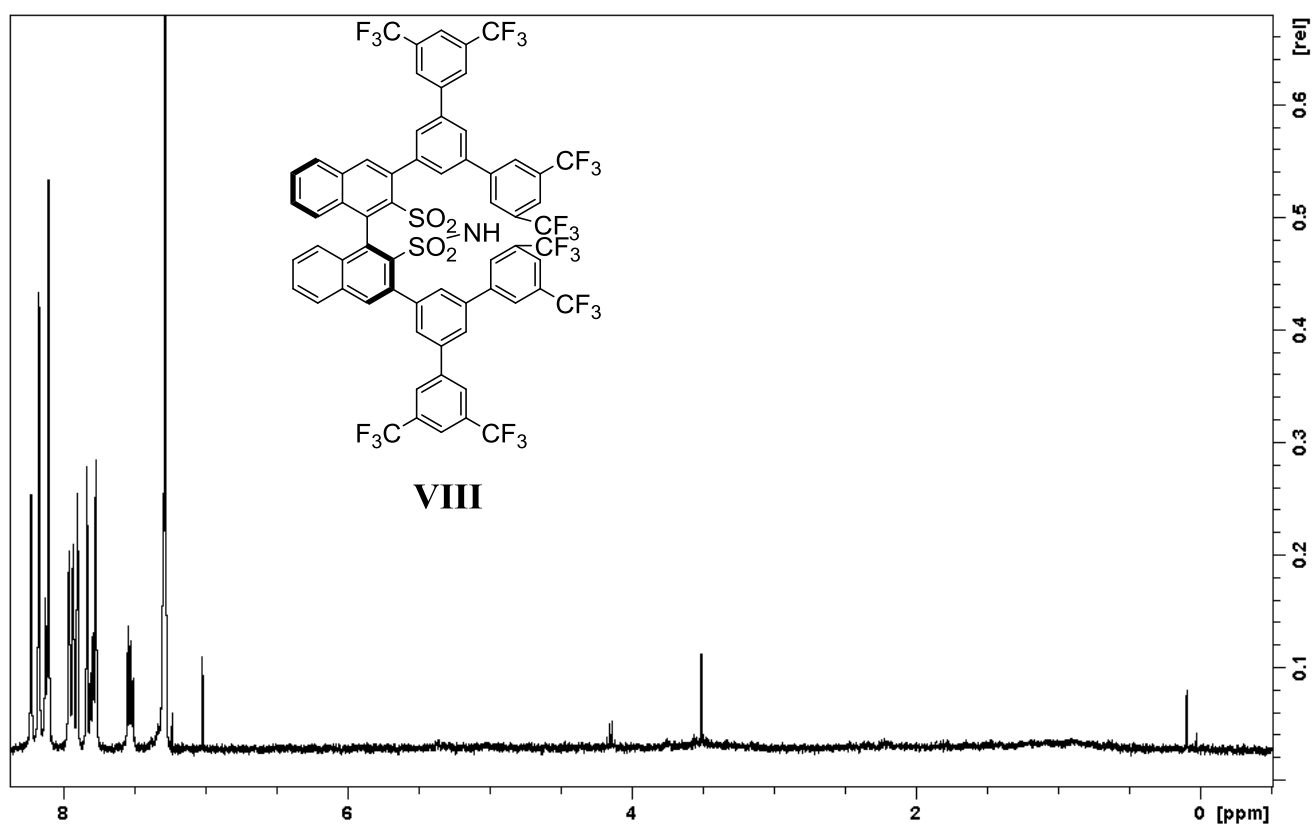
Se utilizó el procedimiento general empleando 7-fenil-2-hidroxi-2-metilhept-4-en-3-ona **1** (22 mg, 0.1 mmol). Rendimiento: 34.6 mg, 98%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.02 ( $s_b$ , 1H), 7.69 (d, 1H,  $J=7.8$  Hz), 7.41 (d, 1H,  $J=7.8$  Hz), 7.14-7.29 (m, 7.0 Hz), 7.06 (d, 1H,  $J=2.1$  Hz), 3.65 (m, 1H), 3.12 (dd, 1H,  $J=7.2$  Hz), 2.92 (dd, 1H,  $J=8.1$  Hz), 2.59 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 1.33 (s, 3H), 1.09 (s, 3H).

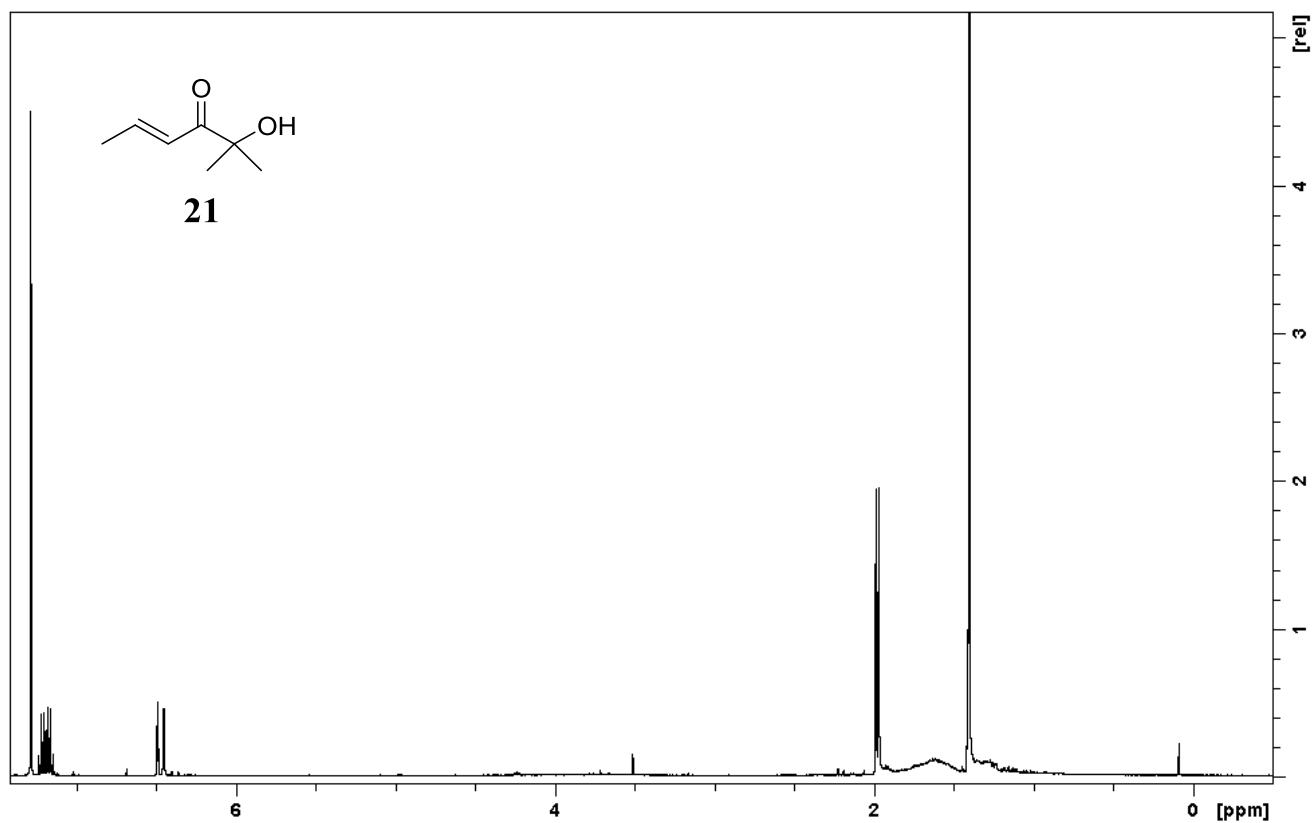
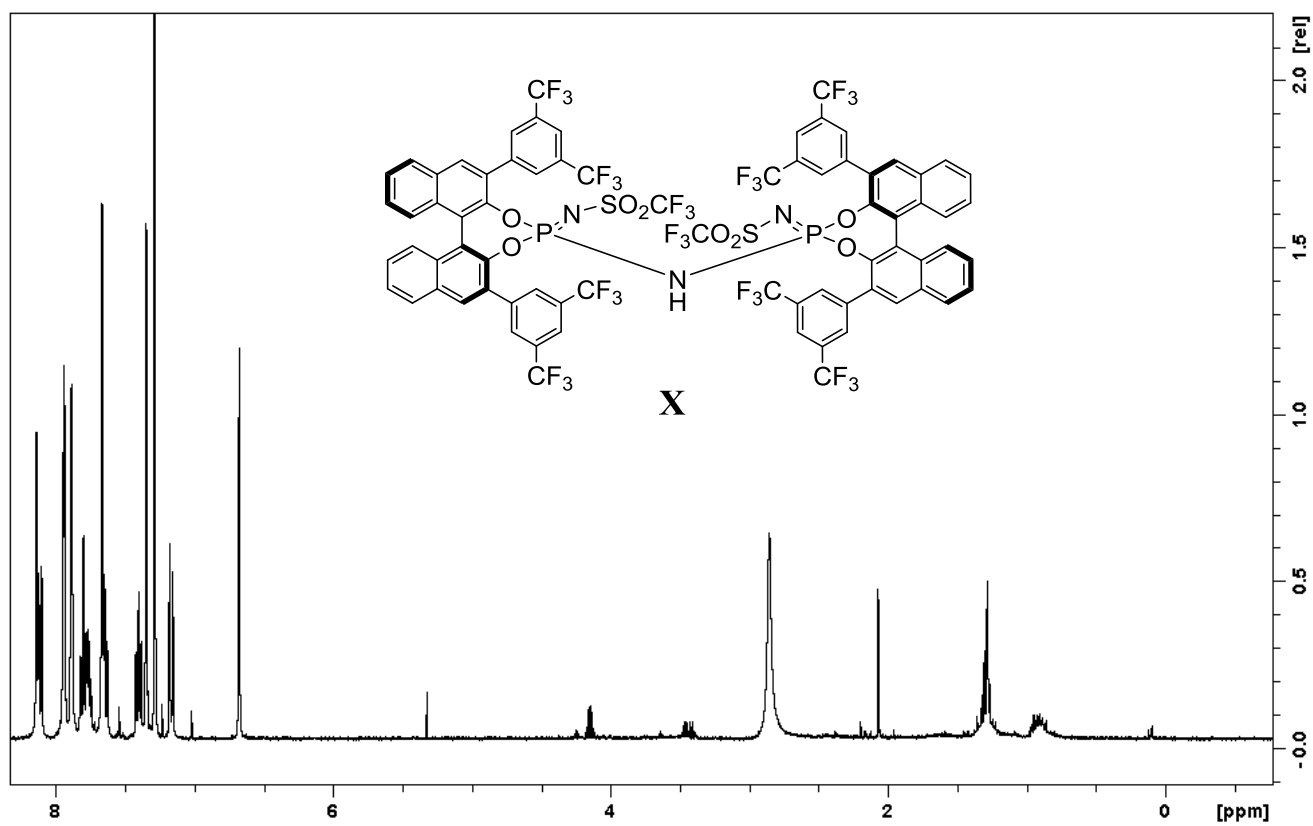
Los excesos enantioméricos fueron analizados mediante HPLC con columna quiral empleando las siguientes condiciones:

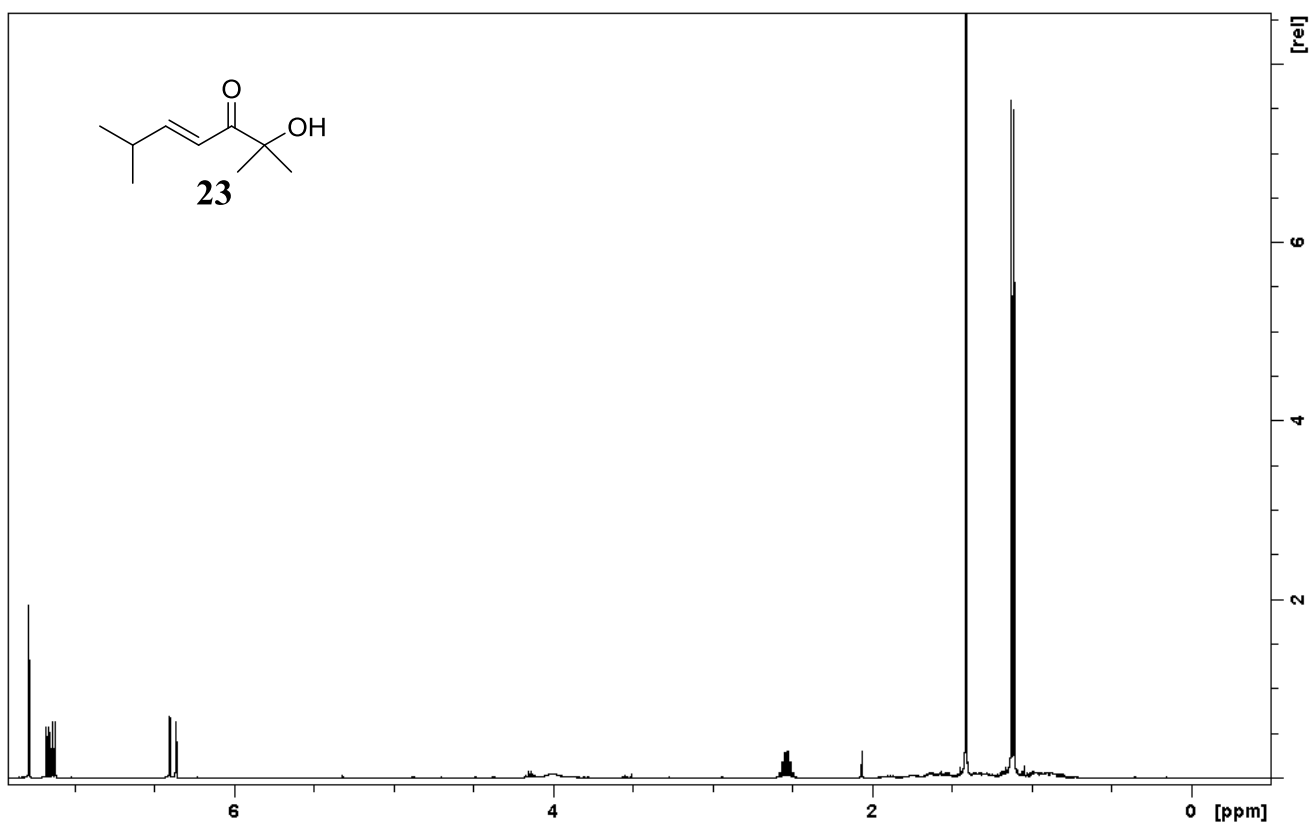
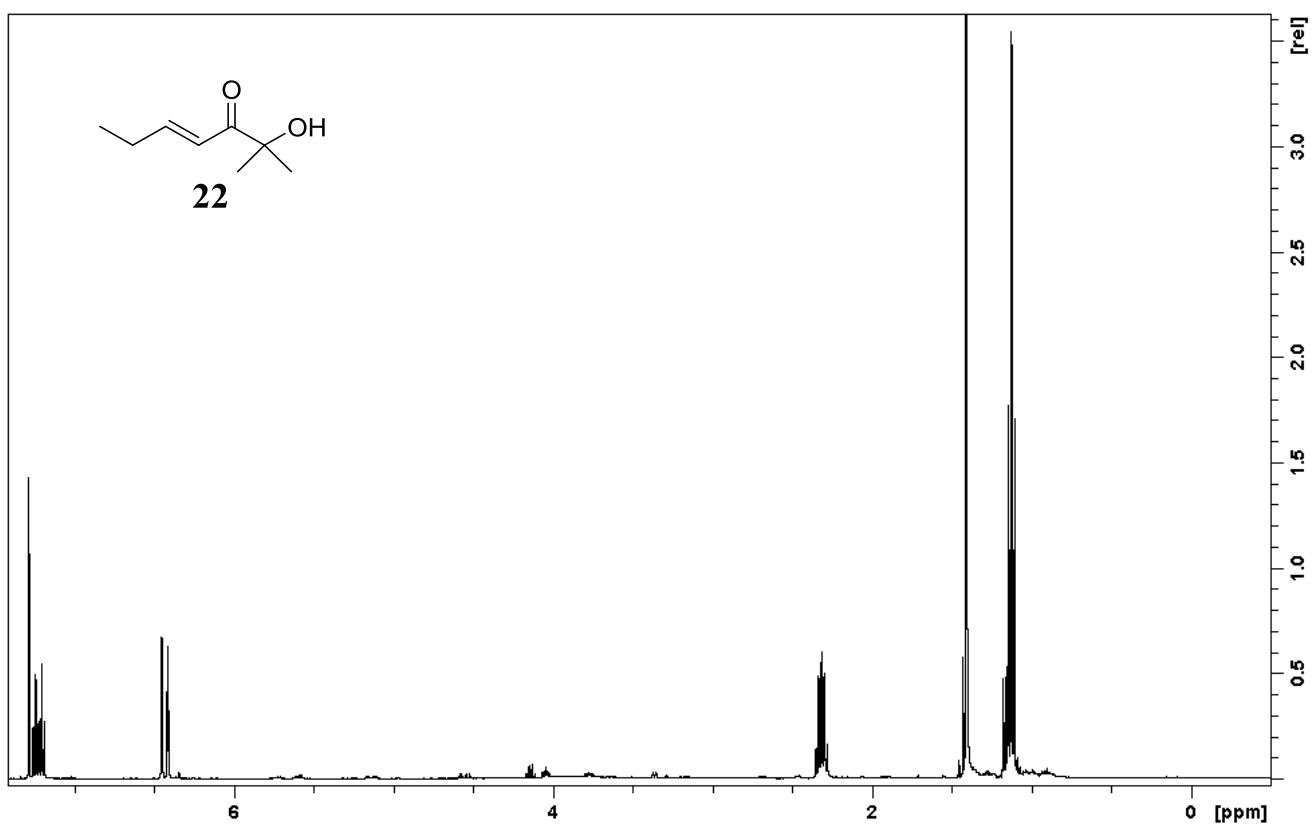
- Para los productos **30-33**: columna Daicel OD-H, flujo de 1 mL/min y mezcla hexano/isopropanol 95:5 como eluyente.
- Para el producto **29**: columna Daicel AD-3, flujo de 1 mL/min y mezcla hexano/isopropanol 90:10 como eluyente.

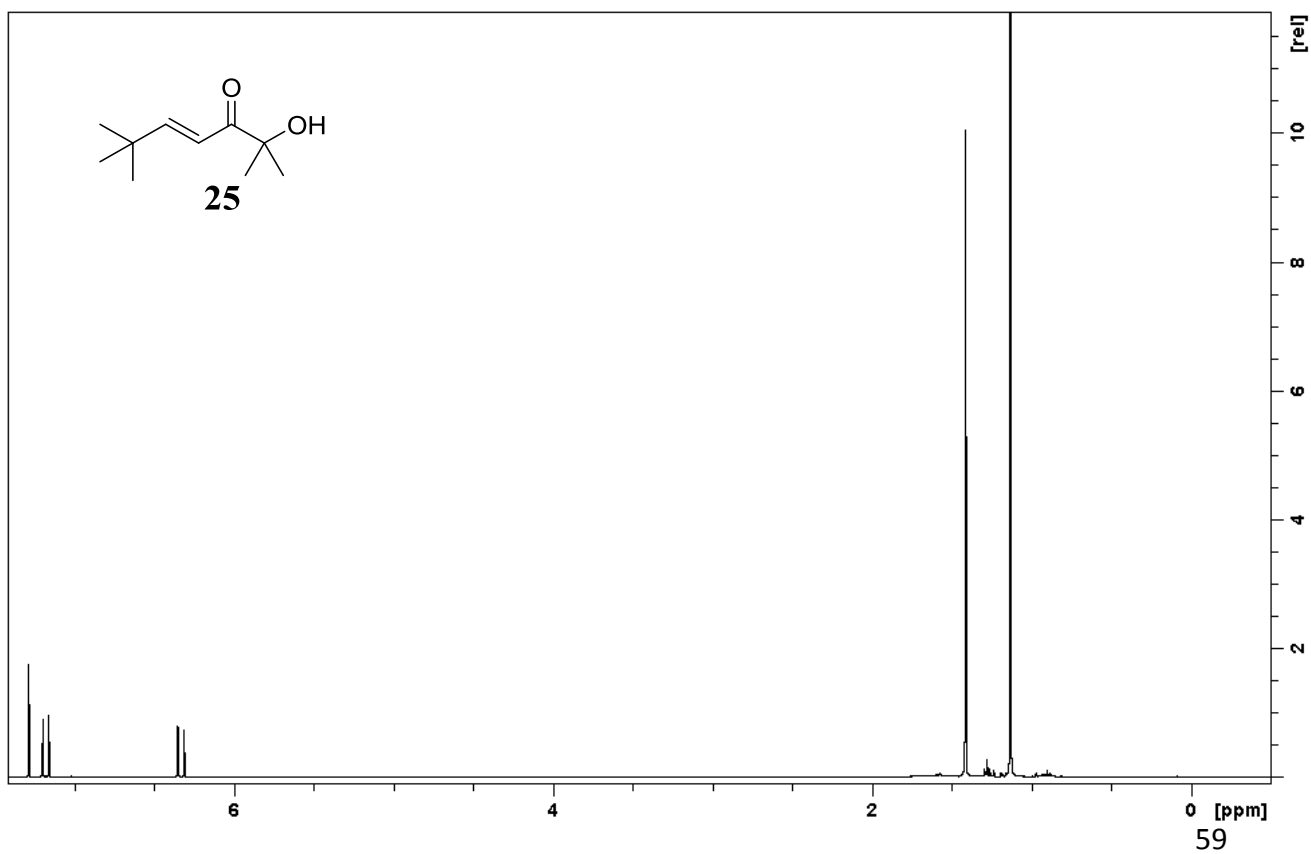
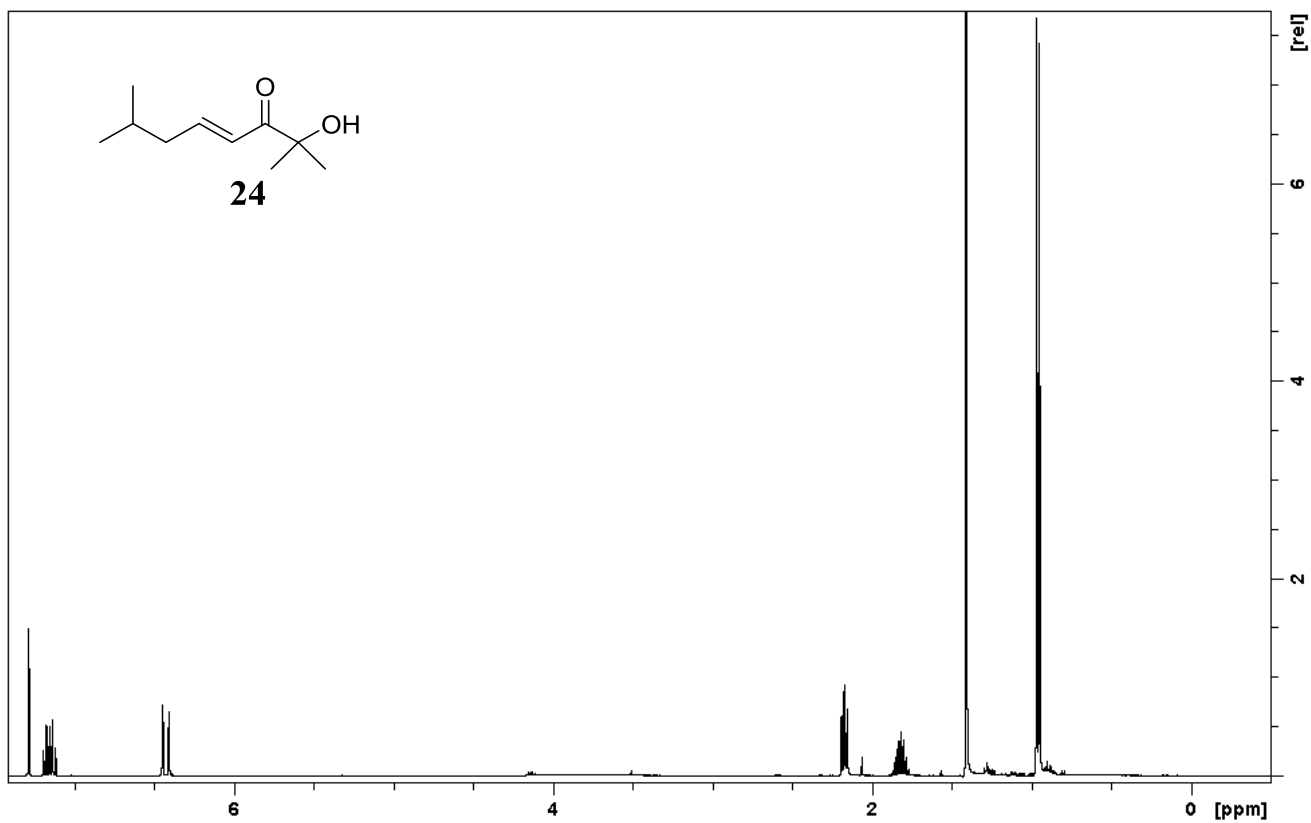
### 4.3 Espectros de $^1\text{H}$ – RMN, $^{13}\text{C}$ – RMN y cromatogramas de HPLC



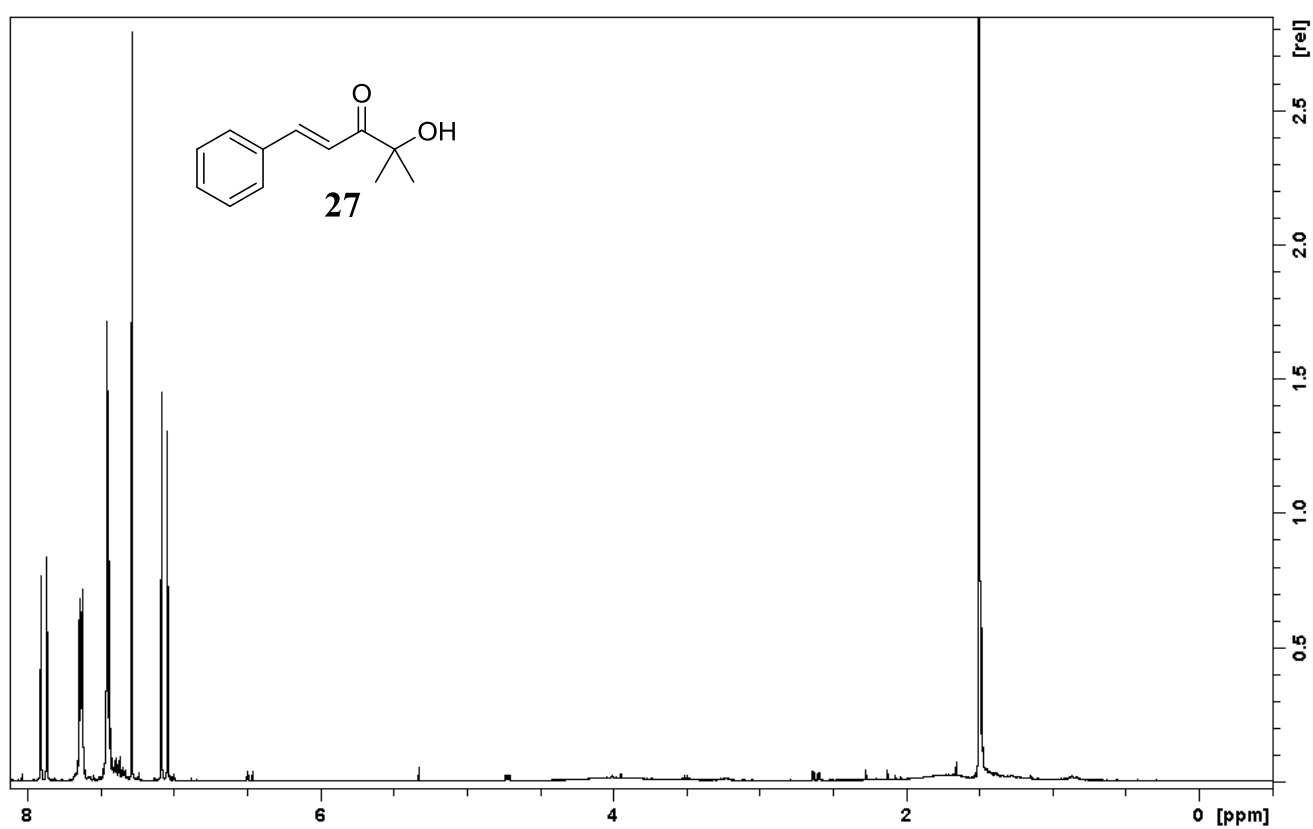
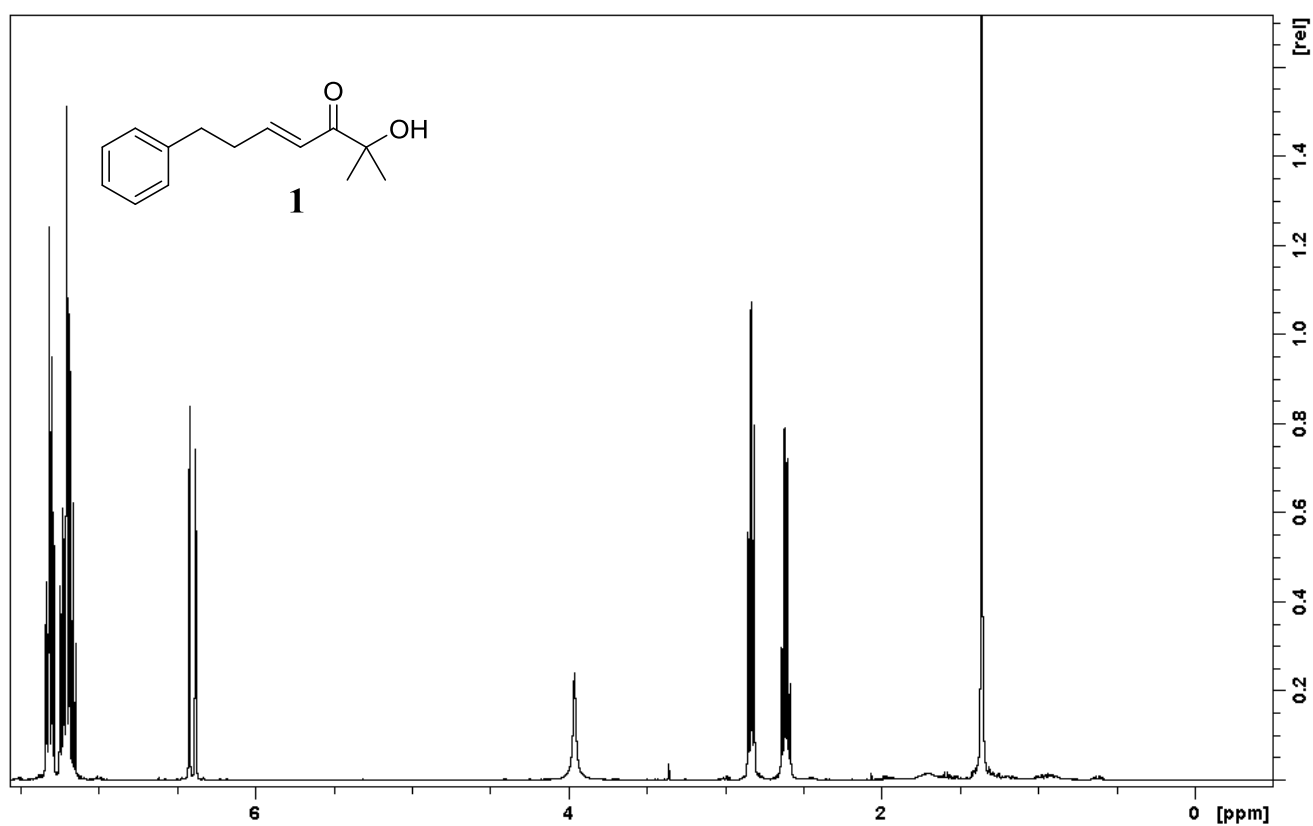


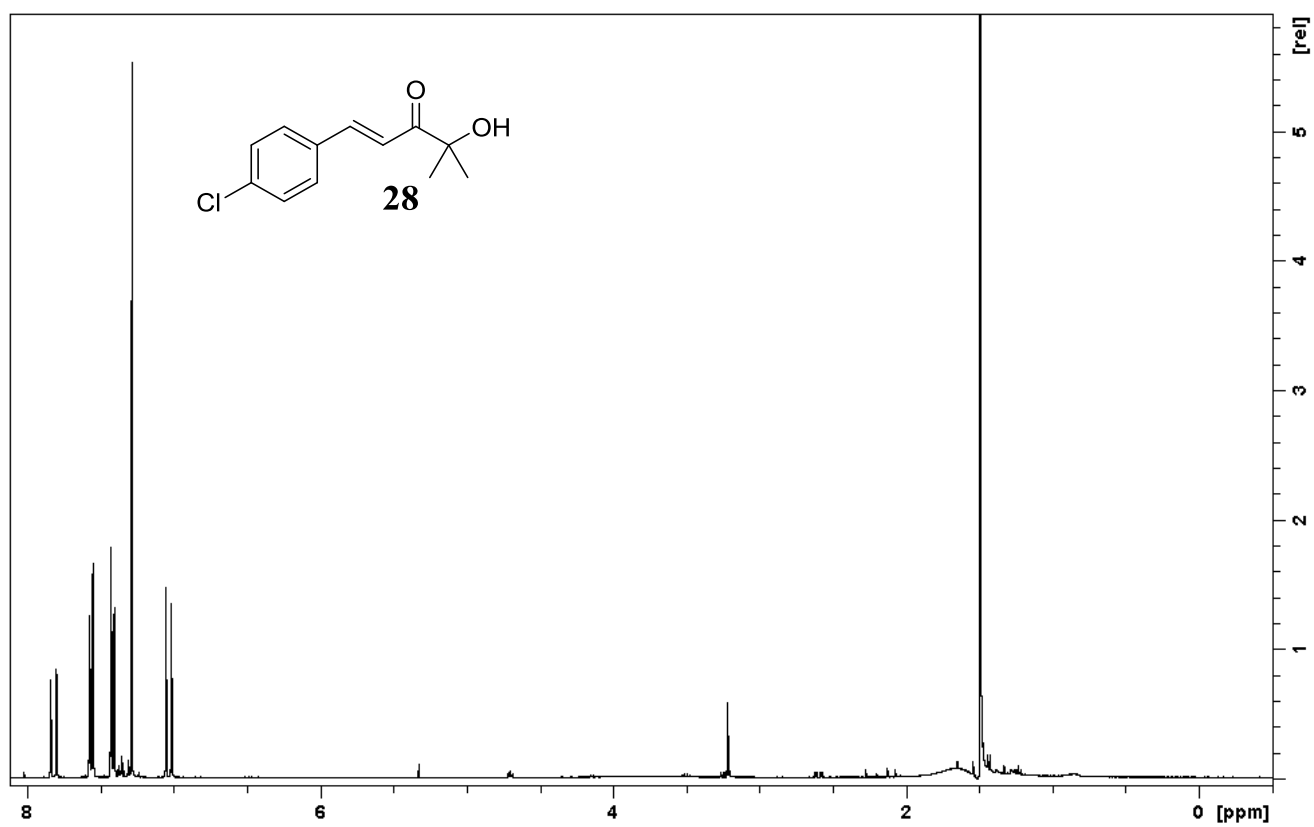


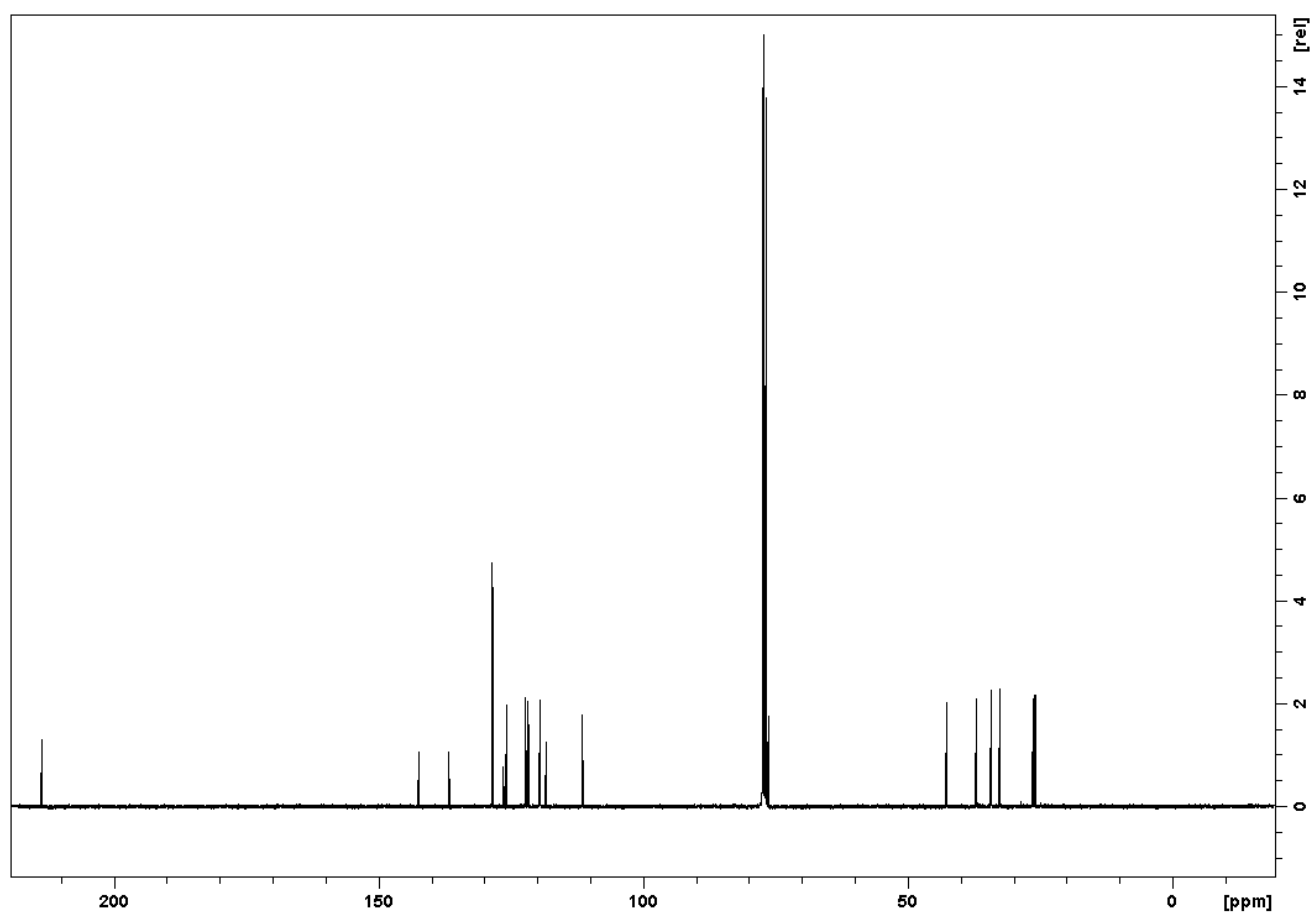
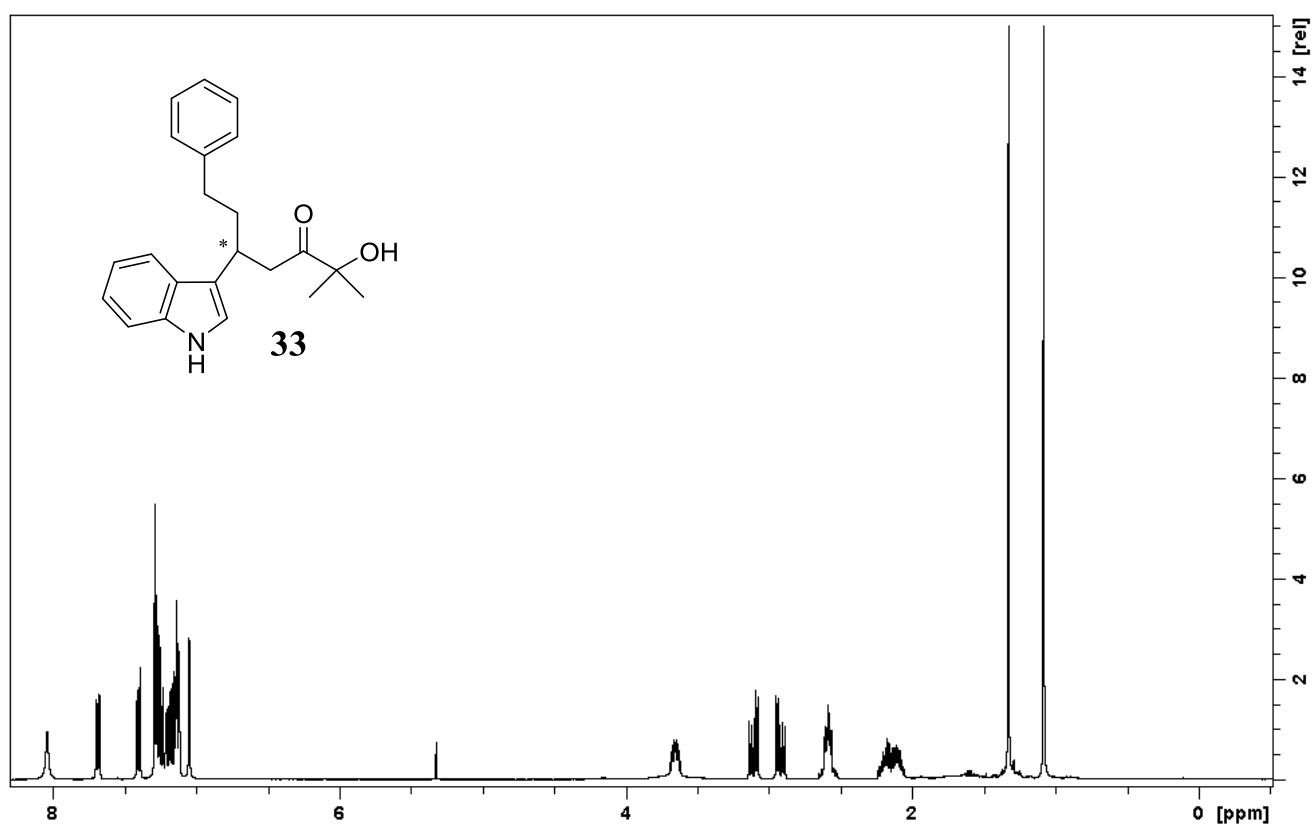


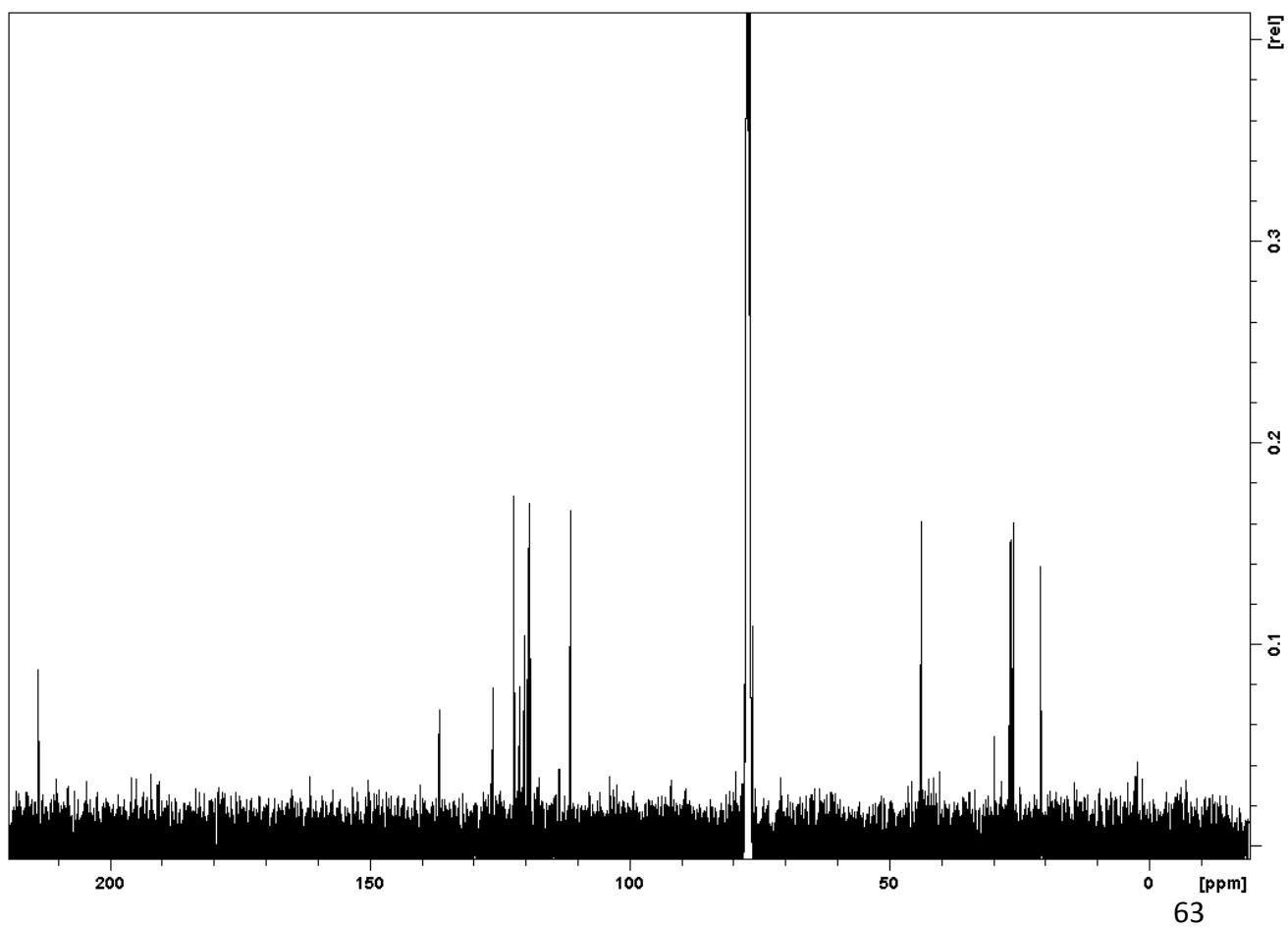
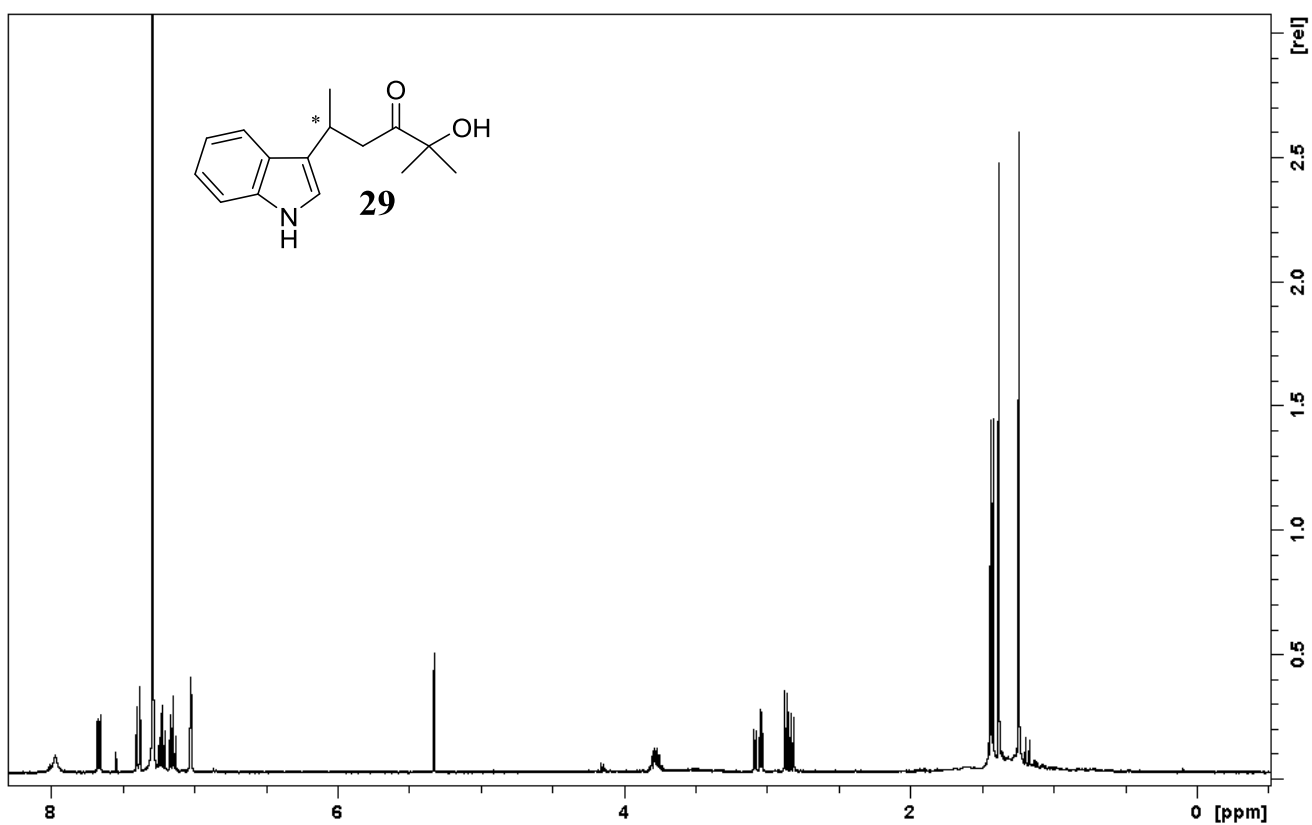


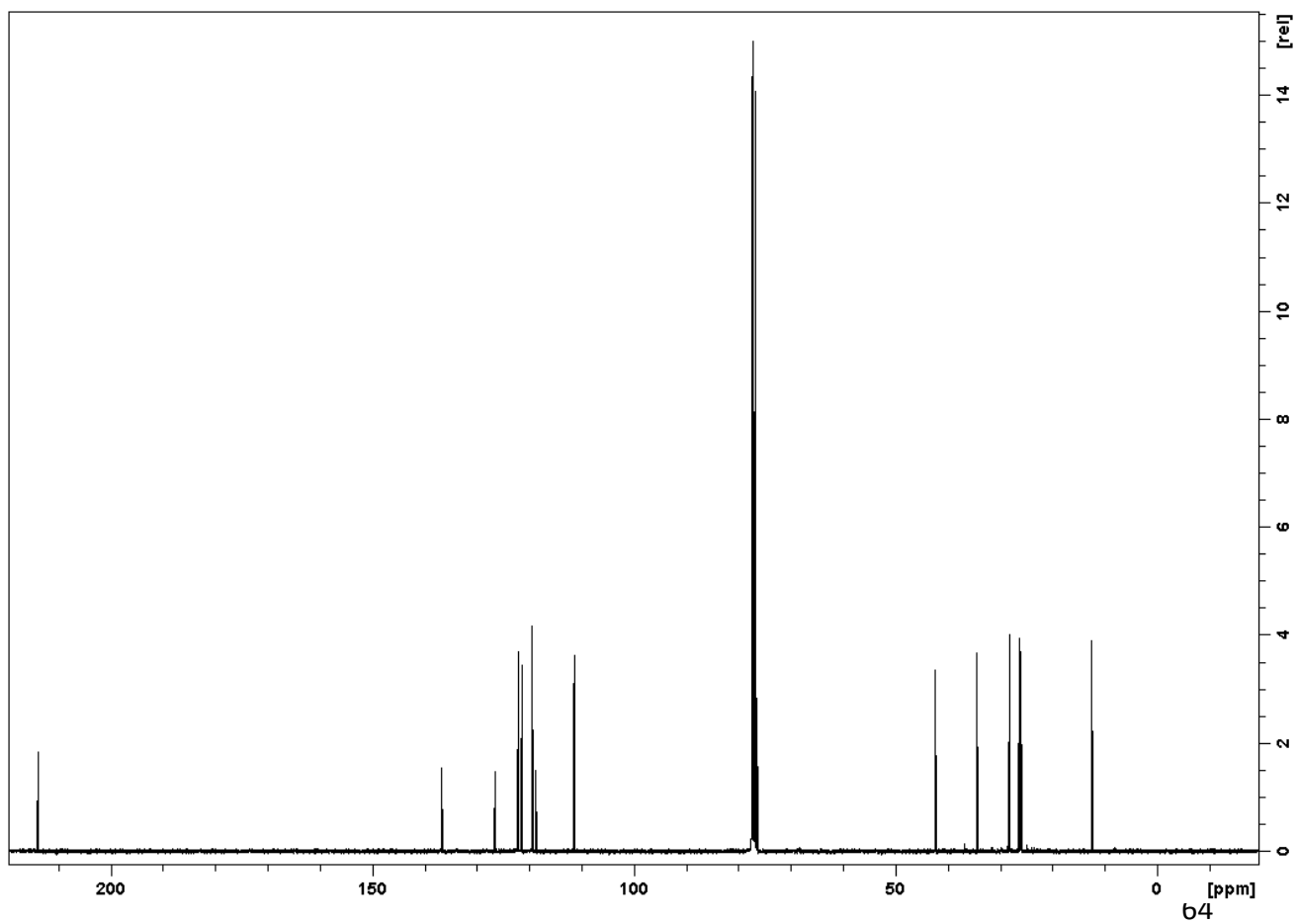
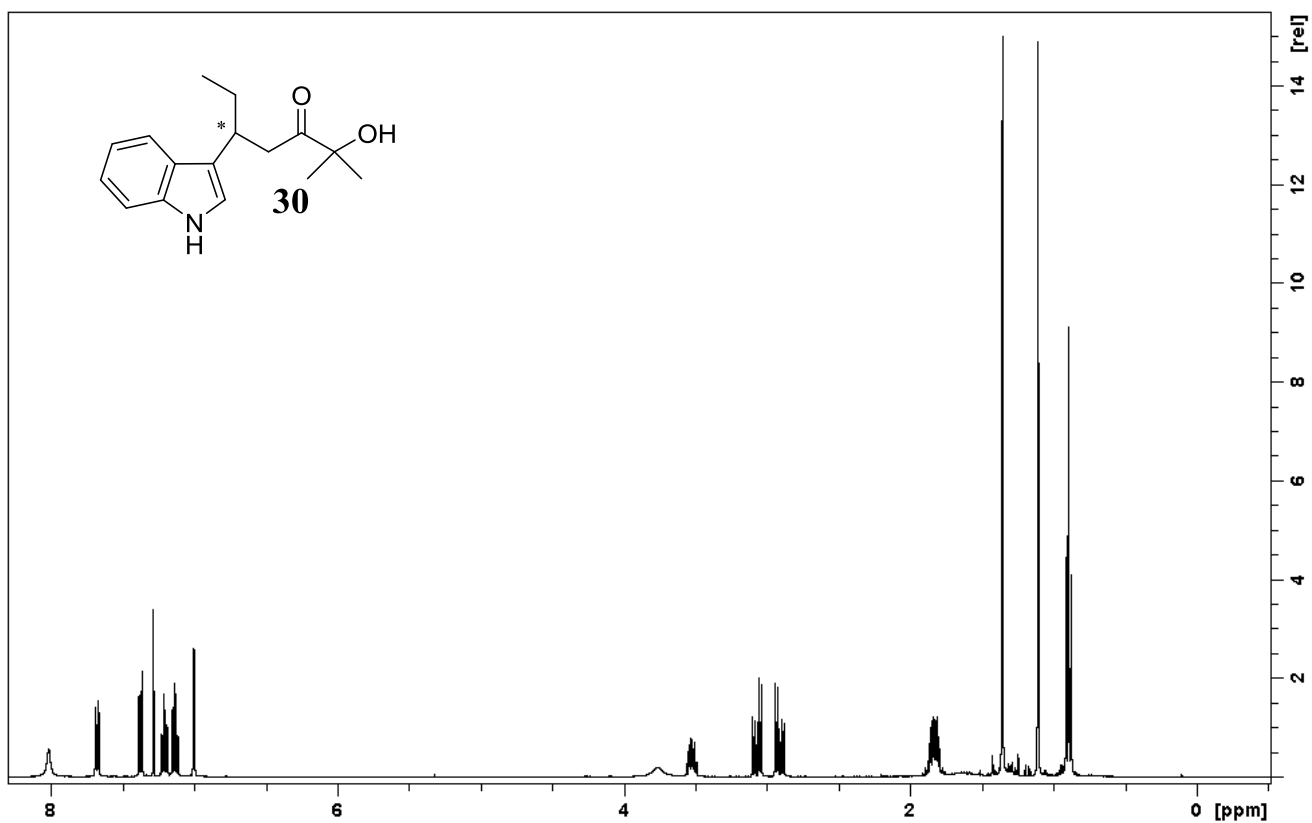


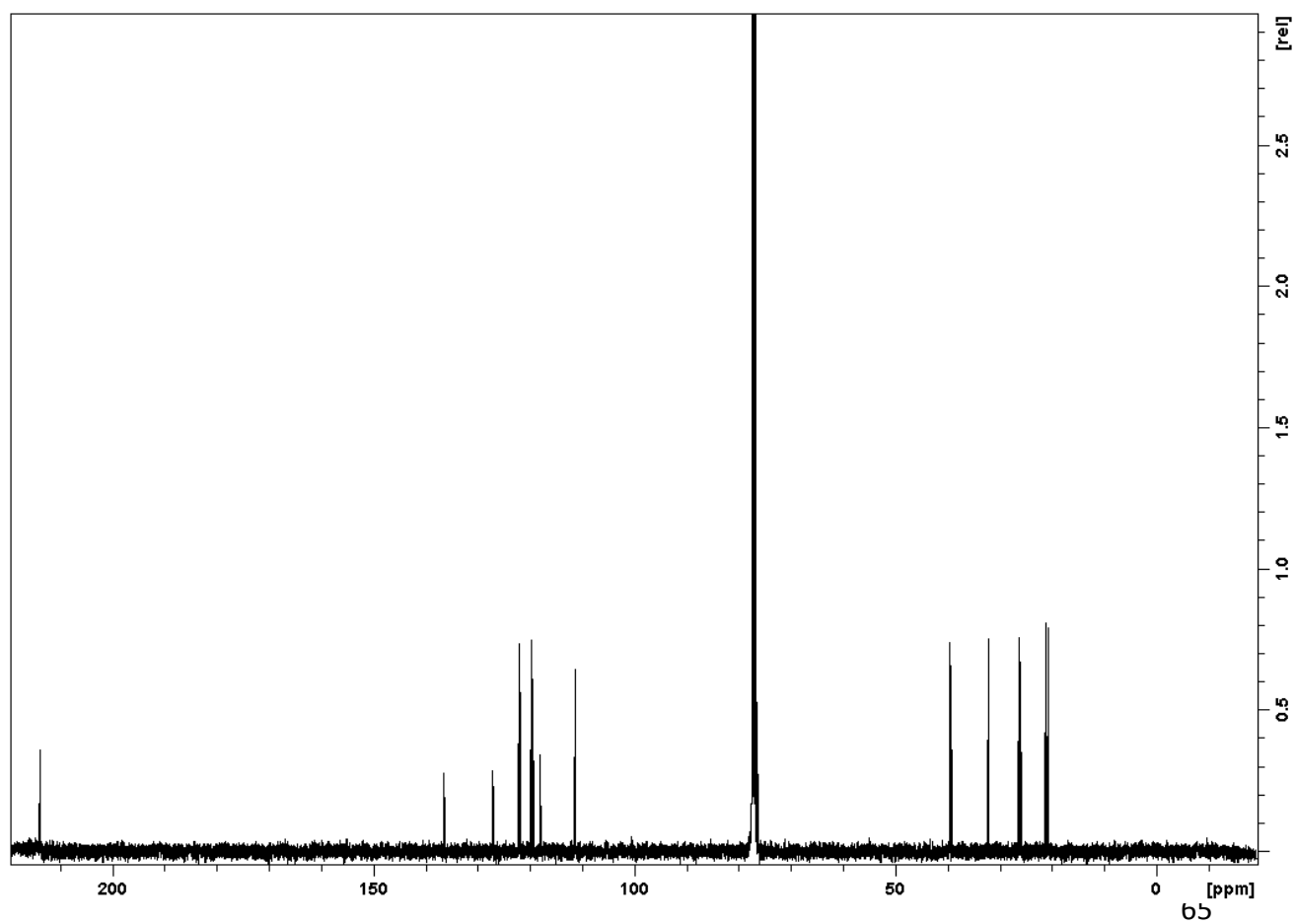
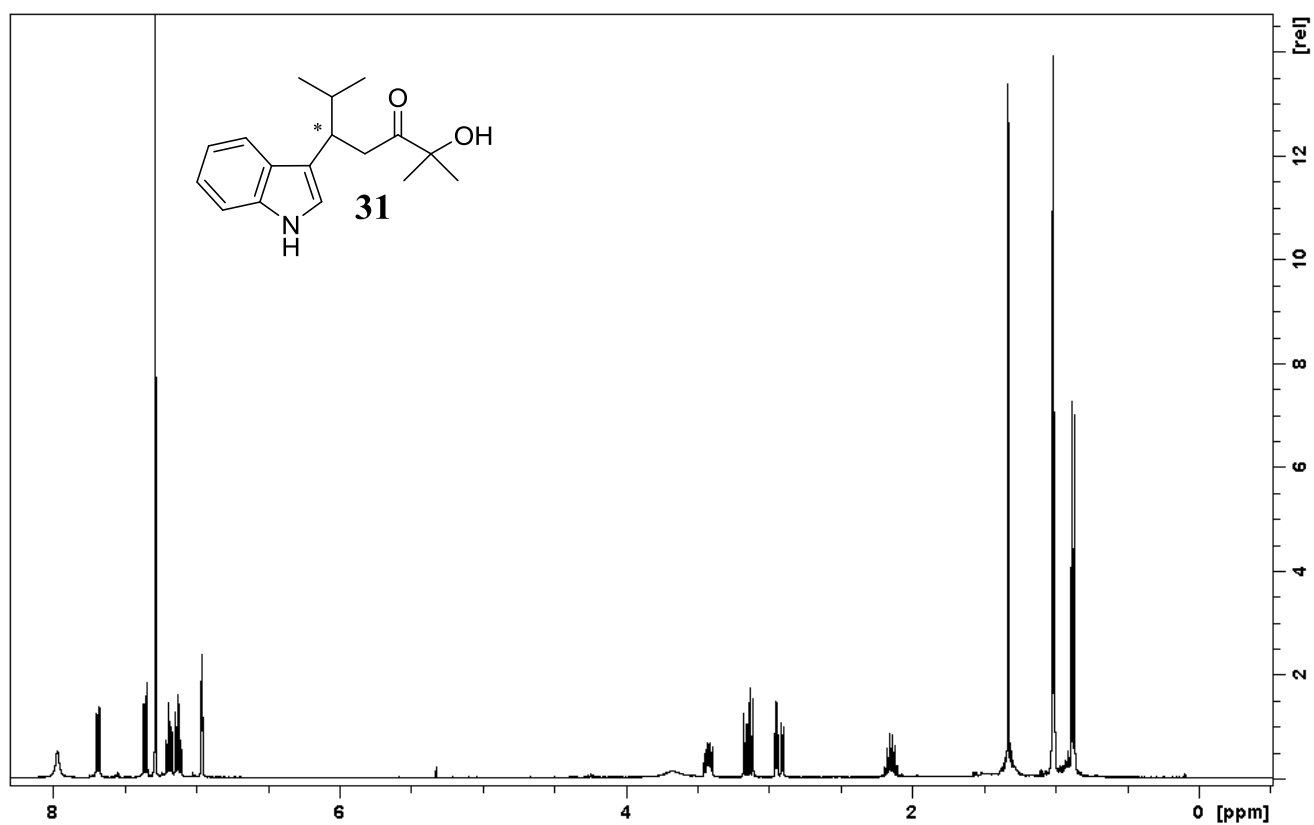


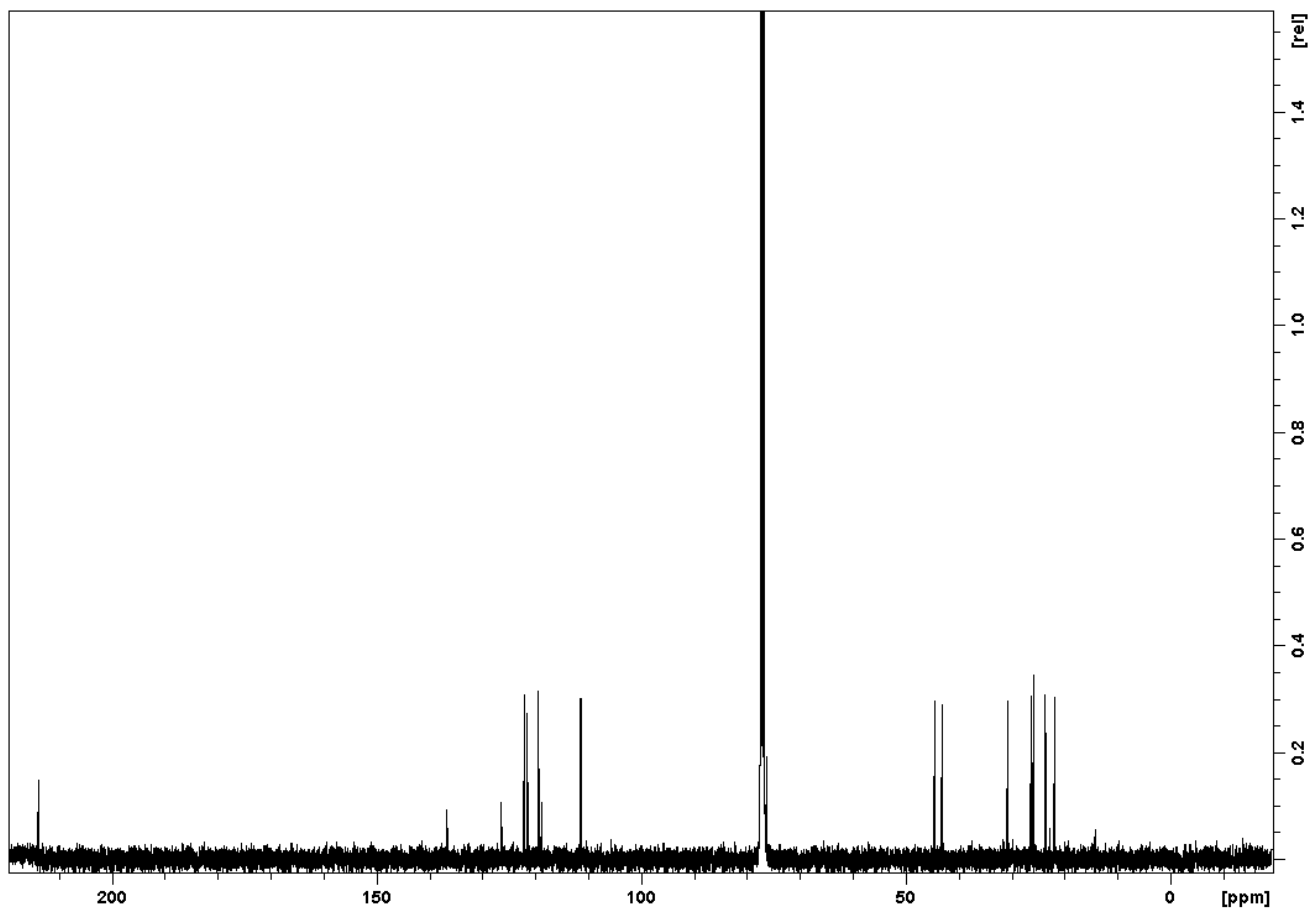
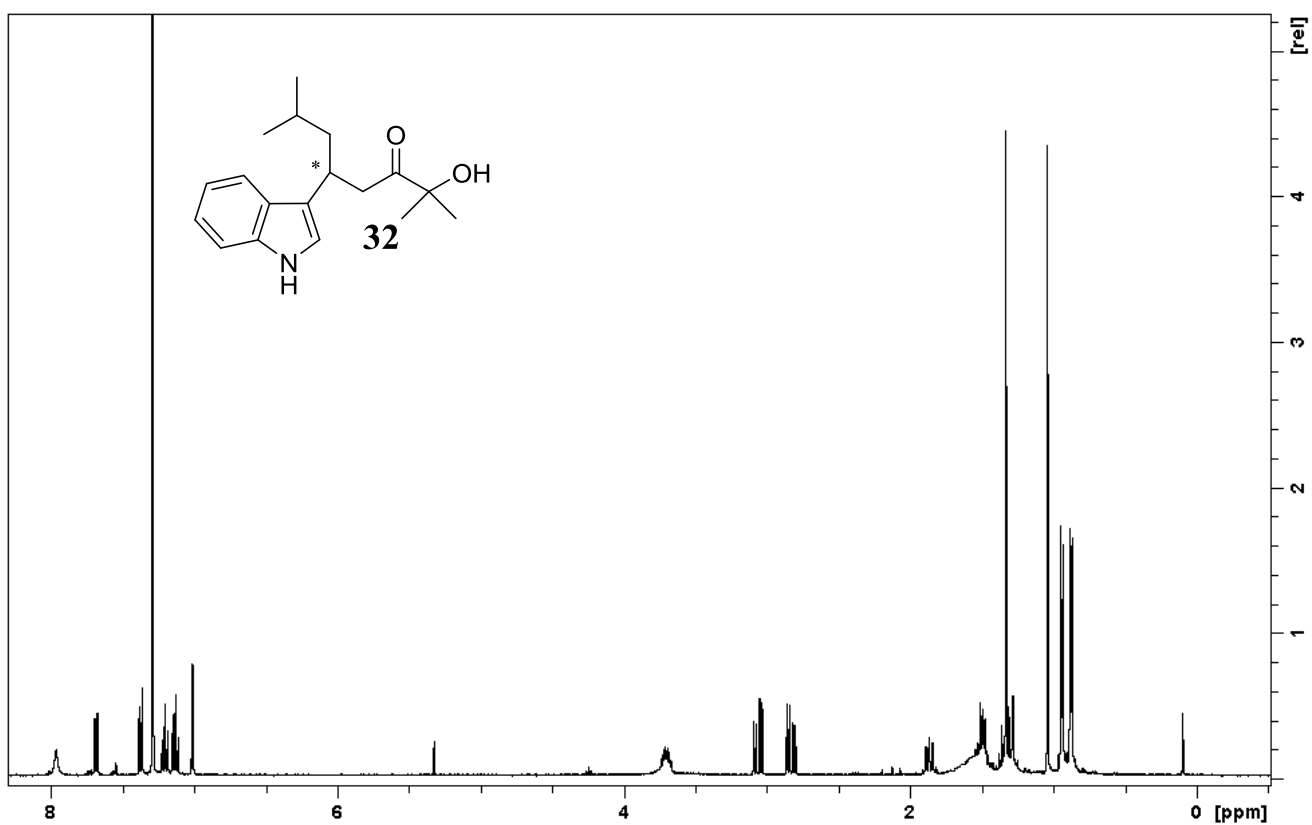


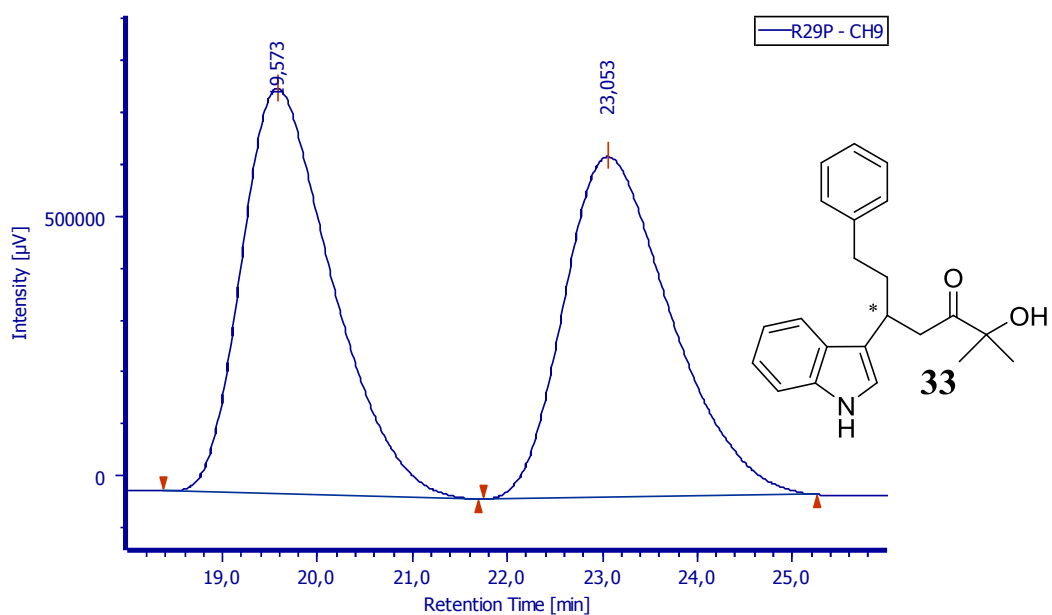




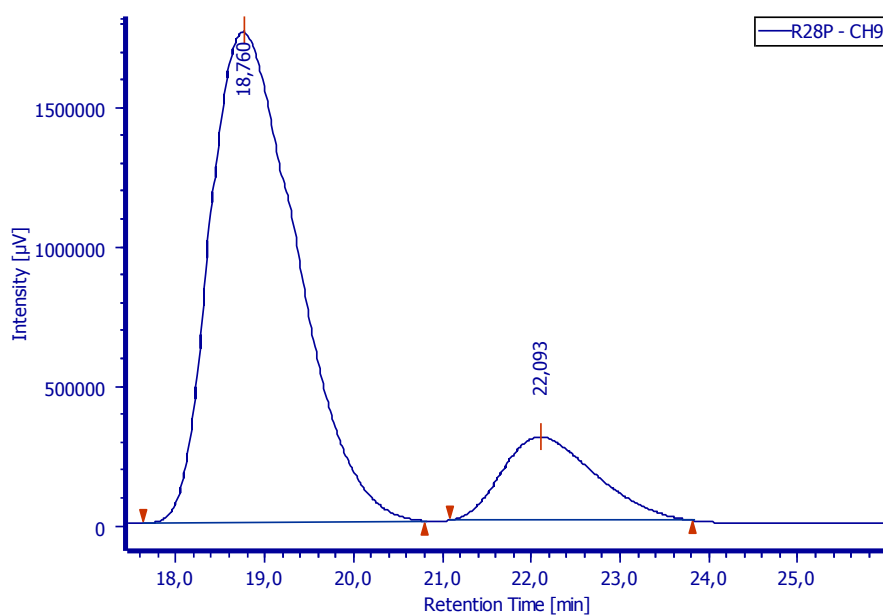






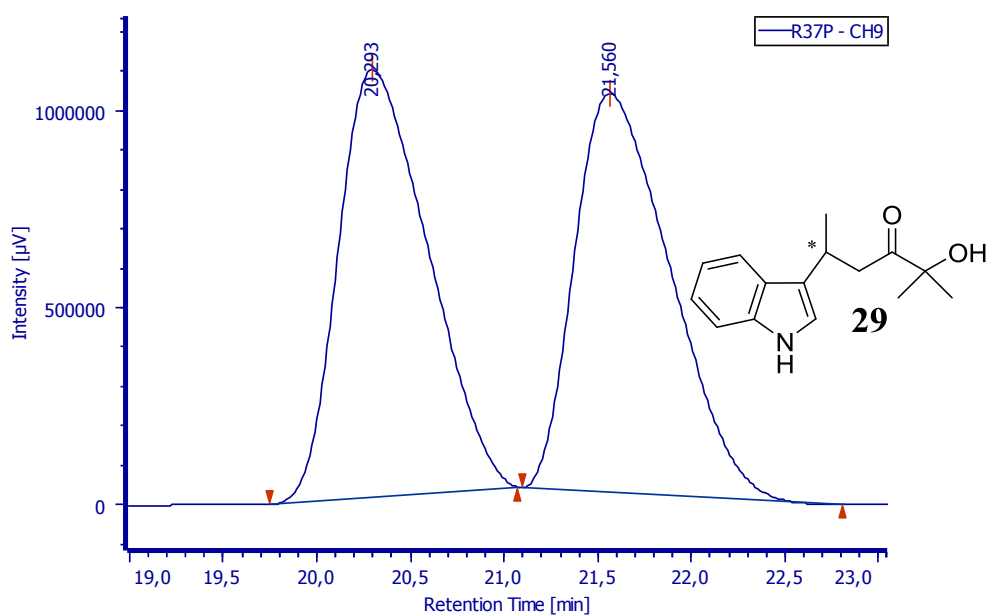


tR	Area	Height	Area%	Height%
19,573	51708489	778224	50,287	54,344
23,053	51117331	653797	49,713	45,656

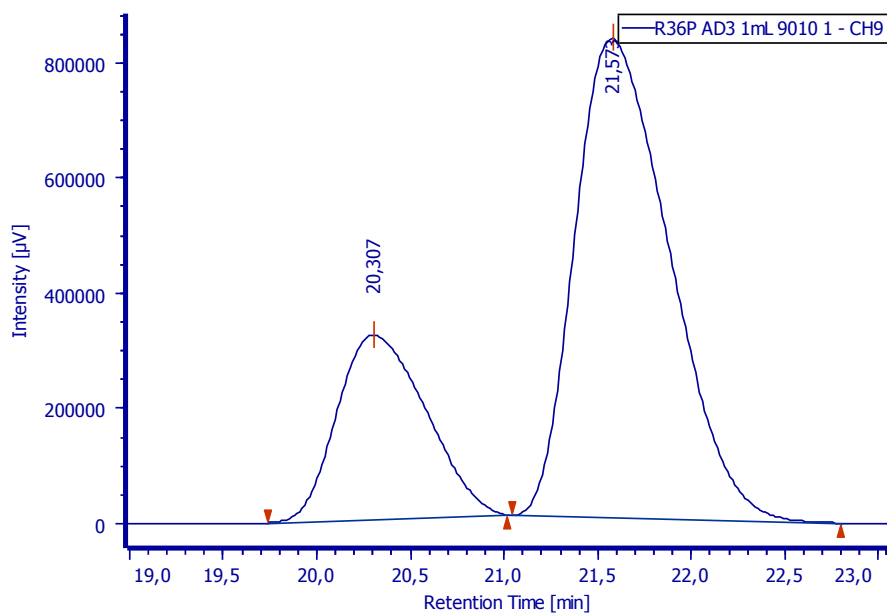


tR	Area	Height	Area%	Height%
18,760	118501196	1757213	84,484	85,497
22,093	21763012	298074	15,516	14,503

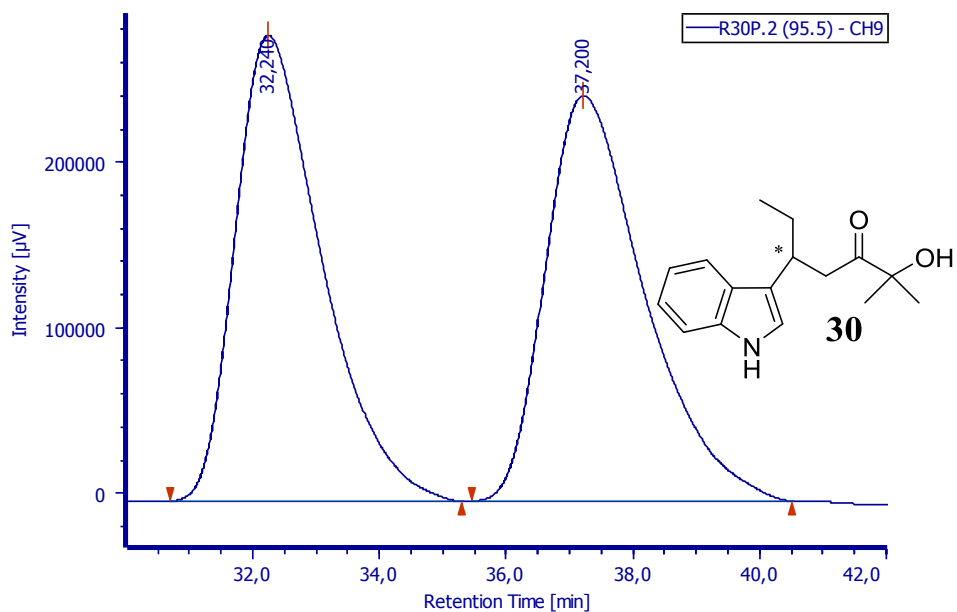




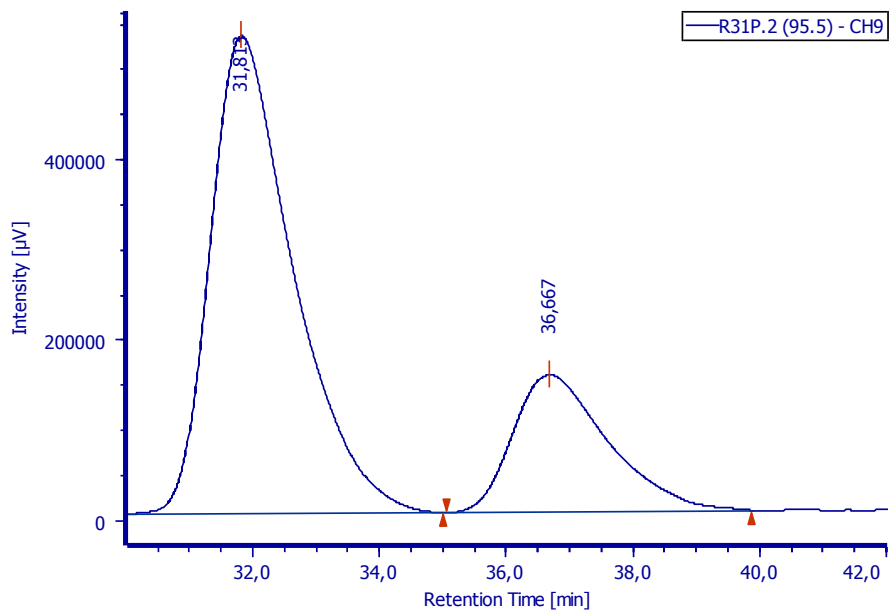
tR	Area	Height	Area%	Height%
20,293	36004150	1082505	50,131	51,782
21,560	35816393	1007990	49,869	48,218



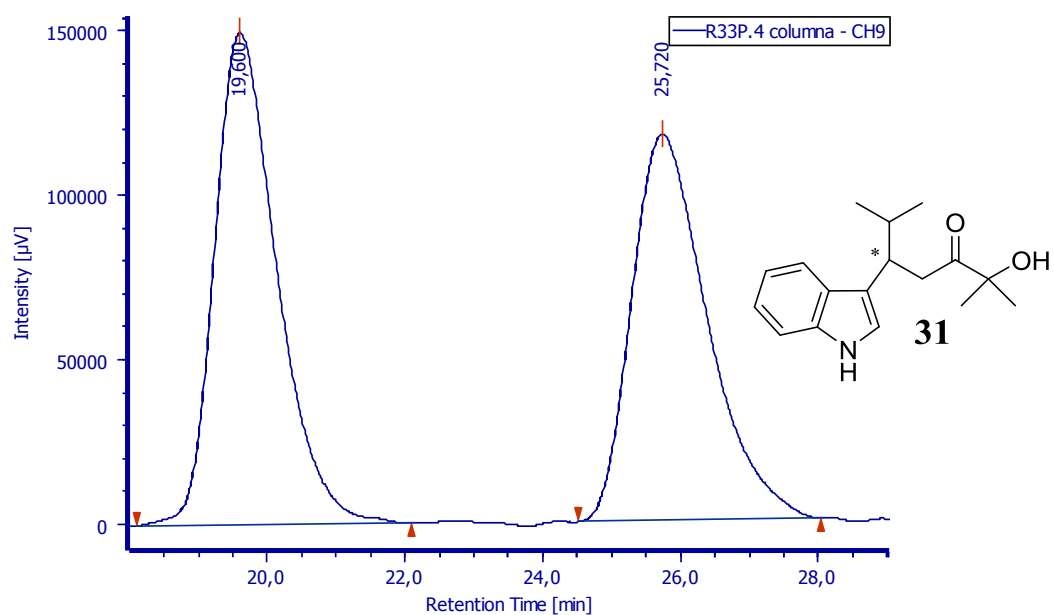
tR	Area	Height	Area%	Height%
20,307	10539166	318741	26,628	27,766
21,573	29039576	829226	73,372	72,234



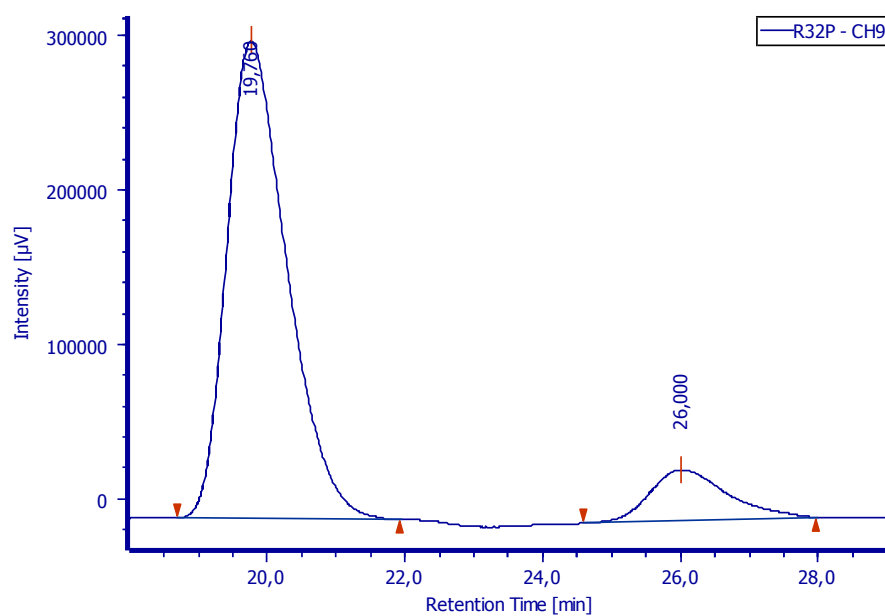
tR	Area	Height	Area%	Height%
32,240	26706602	280743	50,153	53,484
37,200	26543272	244169	49,847	46,516



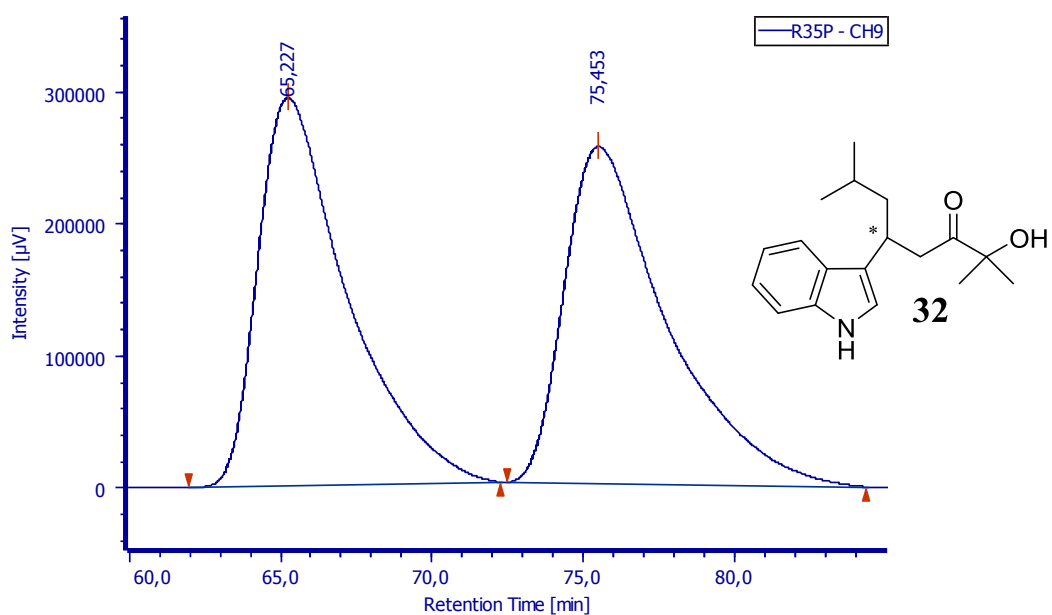
tR	Area	Height	Area%	Height%
31,813	48172772	527837	75,461	77,717
36,667	15665564	151338	24,539	22,283



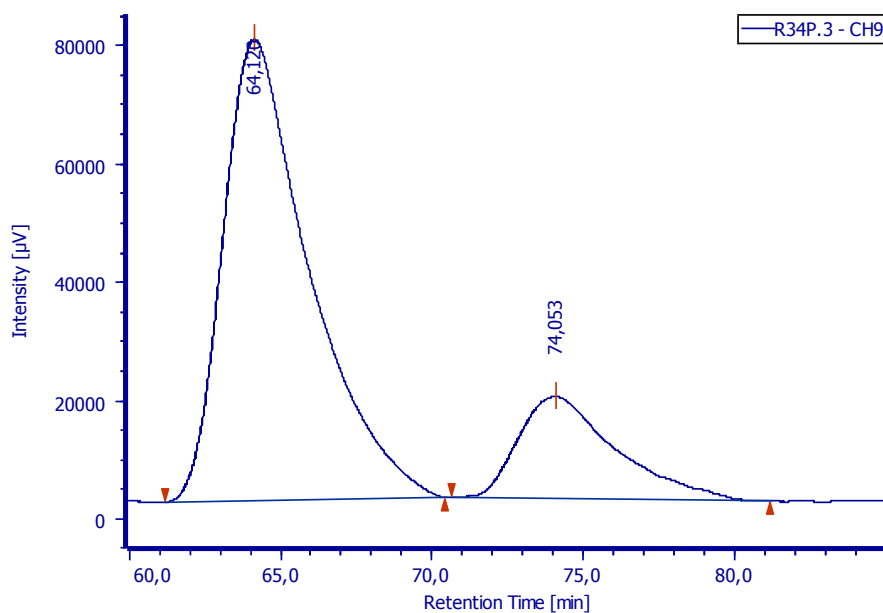
tR	Area	Height	Area%	Height%
19,600	9373583	149058	51,289	56,050
25,720	8902286	116881	48,711	43,950



tR	Area	Height	Area%	Height%
19,760	18618134	307936	87,883	90,369
26,000	2566978	32816	12,117	9,631



tR	Area	Height	Area%	Height%
65,227	59916964	293364	50,145	53,568
75,453	59570800	254287	49,855	46,432



tR	Area	Height	Area%	Height%
64,120	15357515	77633	80,167	81,940
74,053	3799474	17111	19,833	18,060